

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

Thèse N°

698

THÈSE

pour

le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LEDRU Suzanne

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 15 Décembre 1943

à VERSAILLES - 78

LA PLACE DE LA GÉLATINE FLUIDE MODIFIÉE
EN SOLUTÉ ÉQUILIBRÉ
DANS LE TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES

Présentée et soutenue publiquement le : 28 Mai 1970

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Gabriel NAHAS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551504_0001

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année : 1970

Thèse n°

T H E S E

pour

le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(DIPLOME D'ETAT)

par

LEDRU Suzanne

Externe des Hôpitaux de Paris

née le 15 décembre 1943 à Versailles - 78

LA PLACE DE LA GELATINE FLUIDE MODIFIEE

EN SOLUTE EQUILIBRE

DANS LE TRAITEMENT DES HEMORRAGIES

Présentée et soutenue publiquement le :

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Gabriel NAHAS

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

1871

1871

1871

1871

1871

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN



THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

LA PLACE DE LA GELATINE FLUIDE MODIFIEE

EN SOLUTE EQUILIBRE

DANS LE TRAITEMENT DES HEMORRAGIES

A MES TANTES,

A MES PARENTS,

A MA FAMILLE,

A MONSIEUR ET MADAME R. MONSARRAT,

En témoignage de notre affectueuse reconnaissance.

A MES AMIS,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. NAHAS,
Professeur associé à la Faculté de Médecine de Paris,
Professeur d'Anesthésie à l'Université de Columbia,
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Résistance
Chevalier de l'Ordre de l'Empire Britannique
Medal of Freedom with Gold Palm
Officier de l'Ordre d'Orange-Nassau

qui a bien voulu nous faire le grand honneur
de présider cette thèse,

qu'il trouve ici l'expression de notre respec-
tueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PESSEREAU

Professeur Agrégé du Val de Grâce,
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a permis de trouver la matière
de cette thèse, et dont l'aide et les conseils
ne nous ont jamais manqué,

qu'il trouve ici l'expression de notre profonde
gratitude.

AU DOCTEUR P. PICARD

Maître de Recherches du Service de Santé des Armées,

qui nous a permis de puiser dans son
expérience clinique, et qui a bien voulu
nous guider et nous conseiller tout au long
de notre travail,

qu'il trouve ici l'expression de notre
sincère reconnaissance.

AU DOCTEUR P. RADIGUET DE LA BASTAIE

Réanimateur Anesthésiologiste des Hôpitaux des Armées,

qui nous a utilement conseillé
dans notre travail,

nous lui exprimons ici tous nos
remerciements.

I N T R O D U C T I O N

De tous temps, les hommes ont cherché à traiter les hémorragies. Les moyens employés, sommaires tout d'abord, se sont perfectionnés et diversifiés au cours des années.

Après avoir pensé à arrêter les hémorragies extériorisées, ils ont cherché à remplacer le sang perdu, et rapproché les hémorragies externes des hémorragies internes, dont les manifestations cliniques sont comparables.

Puis les produits de remplacement se sont multipliés, d'abord limités au sang et au plasma soumis aux contingences des produits d'origine humaine, on en est venu aux produits d'ORIGINE synthétique, solutés salé et glucosé isotoniques, Polyvinylpyrrolidone, Dextrans Solution de Ringer, Gélatine fluide modifiée et Gélatine modifiée en solution équilibrée.

Ces différents produits ont été réalisés à la lumière des acquisitions successives sur la physiopathologie de l'hémorragie et sur ses conséquences, tant dans le domaine de la dynamique des fluides dans les différents compartiments de l'organisme, qu'au niveau vasculaire et hormonal.

Ils permettent à l'heure actuelle de traiter de façon de plus en plus satisfaisante les malades hémorragiques et de prolonger des interventions chirurgicales jugées encore trop traumatisantes il y a quelques années.

Notre travail va donc consister, après un bref rappel historique à faire le point sur les dernières acquisitions de la physiopathologie des hémorragies.

Nous envisagerons ensuite les différents solutés utilisés et leur rôle dans le remplissage vasculaire.

Le dernier produit considéré sera la Gélatine Fluide en milieu équilibré dont nous verrons le grand intérêt dans le traitement des hémorragies.

Il sera étudié à l'occasion de son utilisation chez des malades ayant subi des interventions chirurgicales diverses à l'hôpital du Val-De-Grâce à Paris (P. Picard, P. Radiguet de la Bastaie, Poujol, Lebot, Lombard, Darre, Dornoy et Millet).

Cet essai a porté sur 71 malades dont l'éventail des âges était très large, l'état général variable et les quantités administrées, modérées ou importantes.

HISTORIQUE

Le plus ancien document médical qui nous soit parvenu est l'Edwin Smith Papyrus qui a été retrouvé à Louqsor en 1862. Il date de 2500 AV-JC.(75)

On y trouve une analyse détaillée des différents cas médicaux avec l'examen du malade, le diagnostic et le traitement. Les chocs traumatiques crâniens avec épistaxis sont traités par des tampons de lin enduits de suif et de miel et introduits dans les narines, méthode comparable à nos méchages actuels.

L'Ecole Assyrienne en 300 AV-JC a été la première avec Eristractus à utiliser les ligatures artérielles dans le traitement de l'hémorragie.

Cornelius Celsus dans son livre VII sur la médecine parle des chocs hémorragiques : "En cas de grande hémorragie, les vaisseaux sont collabés, le teint pâle, l'haleine froide et fétide, les extrémités sont froides, la mort survient rapidement."

Le traitement consistait alors, à bander la plaie et à user de compression pour essayer d'arrêter l'hémorragie. En cas d'échec de cette première méthode, l'application de caustique était employée.

Si l'hémorragie continuait, il fallait alors : "saisir les vaisseaux atteints et les ligaturer au-dessus et au-dessous de la section, et les recouper proprement aux bouts proximal et distal pour que les orifices puissent se rétracter et rester fermés."

Au cours des siècles, les progrès se sont multipliés, mais une grande amélioration dans le traitement de l'hémorragie a été réalisée par l'apparition de la transfusion sanguine.

L'idée de transfuser un homme revient à un médecin Italien Marsile Ficin. Jean Comme, Italien lui aussi, pratique des transfusions sur l'animal. (76,77).

La première transfusion à l'homme a été pratiquée à Paris le 15 juin 1667 par un homme de Montpellier, médecin de Louis XIV : Denys. Faite avec du sang artériel d'agneau, elle améliorera semble-t-il l'état du malade qui l'avait subie !.

Denys a continué ses transfusions, mais toujours avec du sang animal, car disait-il : "Les hommes étant agités de multiples passions, et peu réglés dans leur manière de vivre, doivent avoir un sang plus impur que les bêtes qui sont moins sujettes à ces dérèglements."

A la suite de plusieurs accidents anaphylactiques, un arrêté de 1668 interdit les transfusions à l'homme.

Ce n'est que 150 ans plus tard de 1818 à 1875 que James Blundell, médecin Anglais, reprit la méthode, en utilisant cette fois, du sang humain. La transfusion s'effectuait à la seringue, et la coagulation était très gênante.

Des techniques de défibrination plus ou moins compliquées et peu efficaces ont été alors employées, mais les quantités transfusées étaient trop minimes et les accidents nombreux dûs, soit aux caillots, soit aux contaminations bactériennes, ou à l'hémolyse et l'agglutination.

Hayem en 1875 fit tomber la vogue de la transfusion en introduisant un "sérum artificiel" moins efficace, mais moins dangereux.

En 1898 Crile, à Cleveland (USA), mit au point une méthode basée sur l'anastomose directe des vaisseaux du transfuseur au transfusé.

En 1914, Jeanbreaux réalise ses premières transfusions en pratiquant une anastomose entre l'artère radiale du donneur et la saphène interne du receveur. Cette intervention complexe devait se faire en salle d'opération, et provoquait la perte de l'artère radiale du donneur (gauche de préférence), car la récupération fonctionnelle de la main n'était pas certaine. Malgré ces aléas, les résultats étaient encourageants et l'ignorance des groupes sanguins n'entraînait statistiquement que 30 % d'accidents d'incompatibilité. Etant donné l'état désespéré des malades, les accidents passaient inaperçus...

En janvier 1914, Agote de Buenos-Aires (Argentine) a réalisé les premières transfusions de sang citraté, mais sa découverte n'a pas été utilisée immédiatement par les pays Européens alors en guerre. Les Allemands l'utilisent dès 1915, les Français en 1917 seulement.

Bien qu'en 1901 l'étape capitale de la découverte par LANDSTEINER du système ABO ait été franchie, un début d'organisation n'intervient qu'en 1929 par la création à Paris du 1er Centre de Transfusion Sanguine (Tzank et A. Gosset). En 1934 le sang est conservé à basse température. Pendant la seconde guerre mondiale, la Croix Rouge Américaine utilisa 5 millions 1/2 de litres de sang aux armées.

.../...

Après la guerre, le bénévolat est institué et le don du sang commence à se répandre.

En 1948 on utilise séparément le plasma et les concentrés globulaires. Le système Rhésus est découvert.

En 1950, production du plasma sec, puis du plasma lyophilisé. En 1955, les différentes fractions plasmatiques sont séparées selon la méthode de Cohn : Gamma globulines, fibrinogène et albumine.

En même temps, tandis que la technique de la transfusion sanguine faisait des progrès, les premières tentatives d'utilisation de solutés de remplissage vasculaire étaient effectuées. En 1885, la solution de Ringer est utilisée pour la 1ère fois pour maintenir en survie un coeur de grenouille.

Hogan en 1915 utilise une solution de gélatine à 25 %. 6 malades en état de choc sévère furent traités avec 500 cc du produit et 3 survécurent. Cependant l'injection n'était pas très aisée et la fréquente prise en masse au moment de l'injection, ainsi que le danger d'accidents tétaniques, et les risques de décomposition du produit en cours de stérilisation ont compromis pour des années l'utilisation de la gélatine.

Wolfson et Teller en 1929 ont fait une étude expérimentale sur le lapin et la souris soumis à des hémorragies massives et traités avec une solution de gélatine à 50 %. Les résultats furent satisfaisants et après sacrifice, les organes des animaux avaient un aspect normal.

Gorden, Hoge et Lawson reprirent l'expérimentation sur le chien dans les mêmes conditions : une heure après l'injection la tension artérielle était normale. Après les injections répétées, aucune réaction de sensibilisation n'a été observée.

De nombreux auteurs (54,34) qui ont testé le pouvoir antigénique du produit ont confirmé en 1943 cette absence de sensibilisation.

Il faut attendre la 2ème guerre mondiale pour voir apparaître le Polyvinylpyrrolidone (Subtosan) synthétisé en Allemagne par Hecht et Wesse en 1940, et qui a été utilisé par l'Armée Allemande tout au long du conflit.

Des premières solutions de Dextran sont mises au point en Suède en 1944. (21) Tourtelotte, en 1951, a obtenu une Gélatine fluide, liquide jusqu'à 4° C.

Une fois la guerre terminée, la faveur des produits de remplacement du plasma n'a pas diminué, en raison des inconvénients du sang et du plasma et de leur coût élevé, ainsi que de la difficulté d'approvisionnement de la sérum albumine humaine.

Les études ont donc continué à la recherche du substitut idéal, et avec plus ou moins de bonheur, ont été utilisés :

- La sérum albumine animale abandonnée par la suite devant la fréquence des réactions anaphylaxiques.

- Les solutions de globulines (Strumbia 1945), mal tolérées cliniquement.

- Les solutions de Pectines expérimentées par Hartman et dont les résultats sont décevants.

- La Glycoalgine préconisée en 1956 par Takayama, constituée d'une solution à 3 % d'alginate de sodium.

Tomoda et Inokuchi lui préfèrent l'Alginon, alginate d'un indice de polymérisation plus bas, qui en limiterait les effets secondaires. Ces produits ne sont pas utilisés en France. Pour maintenir la masse sanguine circulante, des tentatives d'utilisation de la Vitamine P ont été faites.

Lang et Huguenard ont cherché à modifier la perméabilité capillaire par des solutions de rutine.

Heymans, Charlier et Jacquemond proposent dans le même but une solution de monosemicarbazone de l'adénochrome à forte concentration. Ce procédé, qui peut constituer une prophylaxie à la fuite des liquides hors des vaisseaux, n'est d'aucun secours en tant que soluté de remplissage vasculaire lorsqu'il s'agit de corriger un déficit installé de la masse circulante.

Ce rappel historique montre l'immense variété des méthodes et des produits qui ont été, ou sont encore utilisés, grâce à l'ingéniosité des hommes qui les ont mises au point, ainsi que les grandes possibilités thérapeutiques, toujours en cours de remaniement, qui sont mises au service du médecin réanimateur.

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'HEMORRAGIE

A l'état normal, les différents secteurs de l'organisme sont en équilibre.

L'eau totale représente 60 à 70 % du poids du corps.

Les variations sont fonction du sexe, de l'âge et de l'adiposité.

Chez l'adulte, la majeure partie de l'eau est intracellulaire : 50 % du poids du corps.

Le reste, 20 %, représente le secteur extracellulaire. La différence principale entre ces deux secteurs tient à la répartition cationique : le cation le plus représenté du secteur cellulaire est le potassium : 120 meq./litre environ.

Par contre, dans le secteur extracellulaire, c'est le sodium qui prédomine à la concentration d'environ 145 Meq./litre.

A l'état normal, la concentration en électrolytes est la même des deux côtés de la membrane cellulaire : 310 Meq./litre. Le liquide extracellulaire se divise lui-même en secteur interstitiel, 15 % et secteur plasmatique 5 %.

Le liquide interstitiel, dont nous allons voir le rôle important qu'il tient dans les phénomènes hémorragiques, est un ultrafiltrat plasmatique. Le taux de protéines qu'il contient est faible : 1 à 2 g./litre, sauf au niveau de la lymphe. A l'état normal donc, il n'existe aucun gradient de concentration entre ces différents facteurs.

Répartition des
différents compar-
timents de l'organisme :

E A U CELLULAIRE	SECTEUR ANHYDRIQUE	
	30%	
	SECTEUR INTERSTITIEL	
50%	15%	SANG 5%

.../...

En cas d'hémorragie, il se produit un déséquilibre rapide entre le secteur plasmatique et les autres.

Il s'ensuit une série de réactions en chaîne qui visent à corriger le déficit et à rétablir l'équilibre pré-existant.

MOUVEMENTS D'EAU - REMPLISSAGE CAPILLAIRE

Leur importance est capitale pour la restauration de la masse sanguine circulante.

De nombreux auteurs se sont intéressés à ce problème : Glines, Virtue, Lister (65,40,70) et surtout Moore (46) dans une série d'observations cliniques réalisées sur de nombreux volontaires au cours de plusieurs années, et aussi lors d'expérimentation animale.

Il a soumis ses volontaires à des hémorragies veineuses de 10 à 20 % du volume sanguin préalablement mesuré.

Le volume sanguin a été mesuré par la méthode au chrome 51, le volume plasmatique par la dilution au Bleu Evans, et le volume extracellulaire au brome radioactif.

Dès le début de l'hémorragie, il se produit une reconstitution de la masse circulante par passage du secteur interstitiel vers le secteur plasmatique, c'est le remplissage capillaire.

Ce remplissage capillaire s'accomplit à allure décroissante selon le mode exponentiel, qui caractérise la plupart des phénomènes biologiques.

Le taux initial du remplissage est élevé : 90 à 120 ml. à 1'heure, soit 1,5 à 2 ml. à la minute.

Le taux rapide se maintient pendant les six à dix premières heures ; pendant cette période, la moyenne est de 40 à 60 ml. à 1'heure, soit 0,6 à 1ml. à la minute.

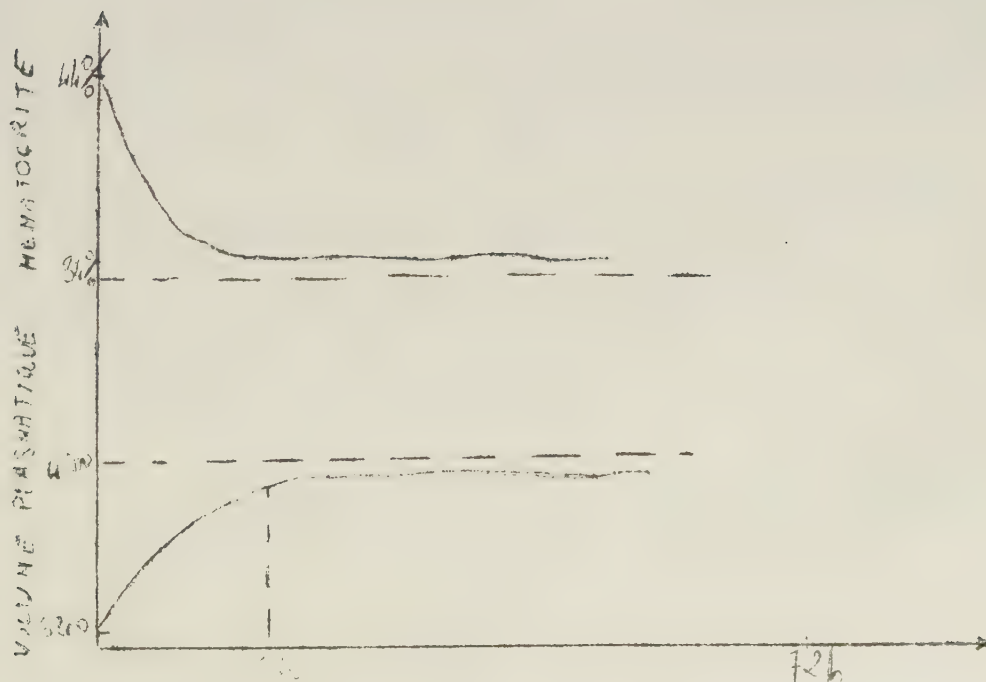
Après ce délai, la décroissance est rapide et un plateau est atteint.

Le remplissage est terminé après environ 30 à 40 h.

Le taux moyen calculé jusqu'à l'équilibre est de 33 ml. à l'heure. Lister (40) a trouvé pour sa part un taux de 27,9 ml le premier jour et 11,1 ml le deuxième jour.

Le volume de liquide extracellulaire ainsi introduit dans le secteur vasculaire représente exactement le volume soustrait de sang total (volume plasmatique + volume globulaire).

Lorsque la compensation est exacte, le mécanisme s'interrompt.



Action du remplissage plasmatique sur le volume plasmatique et l'hématocrite.

Il est à noter que la noradrénaline (ou les cathécolamines en général) entraîne l'interruption de ce mécanisme d'équilibration physiologique. Non seulement elle interrompt le remplissage vasculaire, mais provoque une fuite extravasculaire de plasma, aggravant ainsi tout le déséquilibre liquidien et arrêtant donc la compensation spontanée de l'hypovolémie.

L'angiotensine possède une action voisine, mais moins accusée et surtout moins durable

La conséquence la plus évidente de cette compensation extracellulaire de la déplétion sanguine est l'hémodilution qui ne se manifeste donc que tardivement et ne peut valablement refléter l'ampleur de l'hémorragie qu'après un délai d'au moins douze heures, le chiffre de l'hématocrite n'étant réellement stabilisé qu'après 36 à 40 heures environ.

La réparation de la perte globulaire est très lente par rapport à la compensation liquidienne et l'on peut considérer son effet comme tout-à-fait négligeable en tant que moyen de rétablissement de l'équilibre hémodynamique.

Cependant, la sollicitation de l'érythropoïèse est immédiate et les réticulocytes apparaissent tout de suite dans la circulation.

On peut admettre que la compensation de la perte globulaire intervient en trente à quarante jours à un rythme quotidien de 15 à 50 ml. de globules par jour.

Les électrolytes plasmatiques restent constants lors d'hémorragies de cette importance (10 à 20 % du volume sanguin).

En particulier, les taux de sodium, de chlore et de bicarbonate sont inchangés. Il faut atteindre la déplétion sanguine génératrice d'une hypovolémie prolongée et profonde pour observer une élévation discrète de la ^kaliémie et une hyponatrémie. (Dillon).

On a longtemps admis que l'appel d'eau extracellulaire entraînait, outre la chute de l'hématocrite, une dilution des protéines plasmatiques.

L'expérimentation de Moore a solidement infirmé cette conception classique.

On a en effet constaté que la pression oncotique ne variait que très peu au cours de la rééquilibration des volumes liquidiens, dans les limites de cette expérimentation.

Ceci est lié à l'apparition d'albumine néoformée, débutant dès la première heure suivant la saignée. Pour des hémorragies de 10 à 20 % du volume sanguin total, il apparaît de 20 à 50 grammes d'albumine dans le plasma.

L'albumine ainsi mobilisée semble provenir de la circulation splanchnique et du foie principalement, comme le montre l'élévation de la teneur en albumine du contenu du canal thoracique ; puis dans un second temps, cette albumine pourrait être synthétisée dans le foie.

Cet apport d'albumine intravasculaire, au rythme moyen de quatre grammes à l'heure, provoque à la période d'équilibre une élévation de la teneur en albumine par rapport à la teneur initiale.

La mobilisation peut être rapide, comme l'attestent les données déjà anciennes d'Ebert et Coll. qui montrent une entrée intravasculaire d'albumine de 47 grammes en deux heures, après une saignée plus rapide, mais de même intensité que celle de Moore.

.../...

Ce passage d'albumine vers le secteur intravasculaire n'est pas influencé par l'injection de soluté électrolytique, sa vitesse demeure indentique, ce qui est important, puisque ces albumines contribuent au maintien dans le lit vasculaire du soluté perfusé.

Moore a même constaté que les sujets recevant une injection de soluté sodé isotonique présentaient un taux d'albumine plus élevé que ceux maintenus sans aucun apport hydrique durant toute la période de rééquilibration.

Par contre, les globulines ne participent pas à cette nouvelle répartition, et la concentration en globulines diminue, à la période d'équilibre, par rapport à la concentration initiale.

Reukin et Pappenheimer pensent qu'il existe deux sortes de remplissage capillaire, suivant la taille des molécules en transit :

La première se situe dans la partie centrale du capillaire et concerne l'eau et les électrolytes, l'autre dans la partie distale du capillaire ou dans la veinule post capillaire. Le passage dans ce dernier cas se fait par pycnocyteose ou par formation de vésicules. Le mécanisme est alors plus actif et il semble qu'il nécessite de l'énergie, tout au moins pour les molécules ayant un poids supérieur à 10.000. Le rôle joué par l'eau cellulaire dans le rétablissement de l'équilibre paraît négligeable.

Mc NEILL, DIXON et MOORE n'ont pu mettre en évidence aucun mouvement liquidien impliquant une participation de l'eau intracellulaire.

Tout au plus peut-on admettre que les échanges entre les secteurs cellulaires et extracellulaires sont très lents par rapport aux échanges entre le secteur extracellulaire et le secteur circulant, phénomène vraisemblable, mais non prouvé.

.../...

Pour rendre évident l'appel à l'eau intracellulaire il faut recourir à des artifices, comme l'administration de mannitol à 20 %.

A la fin du remplissage capillaire, le volume sanguin est de nouveau normal et le volume plasmatique plus important qu'avant l'hémorragie.

Il existe par contre un déficit du volume interstitiel qui se mesure par le rapport : $\frac{\text{volume plasmatique ou VP}}{\text{Volume interstitiel VI}}$

Sa valeur a été trouvée égale à 0,350, alors qu'elle est normalement de 0,230.

Si le sujet boit, et ingère du sel en quantités suffisantes, il se produit une rétention d'eau et de sel, et le déficit est rapidement comblé. Dans les semaines qui suivent, la masse globulaire se restaure et l'albumine est resynthétisée au niveau du foie.

MODIFICATION DES SECTEURS LIQUIDIENS AU COURS DU CHOC HÉMORRAGIQUE

Si la cinétique des compartiments liquidiens de l'organisme est assez bien établie pour des hémorragies d'importance modérée et chez des sujets sains, les phénomènes constatés ici ne peuvent être extrapolés sans risque en cas de choc. En effet, la durée de l'hypovolémie, l'importance de l'hémorragie ou de la déperdition liquidiennne qui lui est liée, atteint le schéma précédent, et l'interprétation des données de l'analyse isotopique des secteurs liquidiens varie sensiblement selon les auteurs.

En 1960, Shires et Coll. (66) analysant l'évolution des secteurs liquidiens au cours du choc hémorragique, mentionnaient pour la première fois l'hypothèse d'une diminution du secteur extracellulaire fonctionnel.

A vrai dire, l'hypothèse d'une séquestration liquidienne dans le choc était évoquée depuis que l'idée d'un troisième secteur perilésionnel ou splanchnique avait été envisagée sous l'effet d'une augmentation de la perméabilité capillaire par Starling, mais la localisation de ce secteur restait conjecturale. La méthode d'analyse isotopique de Shires consistant à mesurer le volume globulaire total V.G.T. par le Cr 51, le volume plasmatique total V.P.I. par l'I 131 et le volume extracellulaire total V.E.T. par le $S^{35}O_4Na_2$, permet de constater lors d'une hémorragie de moyenne importance, n'intéressant que 10 % de la masse sanguine, que la diminution du V.E.T. demeure proportionnelle au remplissage plasmatique compensant la perte sanguine.

Par contre lorsque l'hémorragie atteint ou dépasse 25 %, de la masse sanguine initiale, provoquant un choc modéré mais spontanément réversible, on constate une diminution élective du V.E.C. Ce déficit ne s'explique pas par des mouvements de redistribution du liquide interstitiel.

Dans ses publications ultérieures, Shires reprend cette analyse et introduit la notion d'espace extracellulaire fonctionnel ou E.C.F. dont l'altération au cours du choc serait en cause dans l'entretien d'un déficit liquidien extracellulaire contribuant au déséquilibre hémodynamique, même si le remplissage vasculaire remplace le volume sanguin soustrait. S'appuyant sur ces constatations, Shires propose une thérapeutique visant non plus au seul remplissage vasculaire, mais tentant de combler ce déficit fonctionnel par un apport électrolytique en volume suffisant, ce qui revient à utiliser des quantités de solutés électrolytiques équivalentes à 3 ou 4 fois le volume sanguin soustrait.

La redistribution du V.E.C. a été confirmée par les expérimentations menées chez l'animal et chez l'homme au cours d'actes opératoires divers par Shires, Carrico, Canizzaro, Crenshaw.

Les justifications manquent cependant à cette disparition fonctionnelle d'une partie du V.E.C. L'hypothèse admise d'une immobilisation dans la région lésée, émise depuis Starling, ne semble pas rendre compte de l'importance des volumes ainsi exclus du pool liquidien extracellulaire, puisque dans les expériences de Shires, c'est environ 20 % du L.E.C. qui est ainsi exclu.

Des données histologiques évoquent une hyperhydratation cellulaire au cours du choc, mais ces données ne paraissent pas en rapport avec les données apportées par l'étude cinétique des compartiments liquidiens.

Un gonflement localisé des cellules corticales du rein a été constaté par Emerson au cours du choc. Holden a décrit des altérations ultramicroscopiques rapportées à une hyperhydratation dans les mêmes conditions des cellules musculaires striées du foie et du rein. Cependant, ces phénomènes semblent liés à une hypoxie localisée, et le volume liquidien ainsi immobilisé, ne paraît pas correspondre aux données des analyses cinétiques.

Moore et ses collaborateurs de leur côté, n'ont pas pu démontrer la réalité de mouvements liquidiens rapides intéressant le secteur cellulaire.

Fountain et Schloerb évoquent plutôt une exclusion fonctionnelle du V.E.C., qu'un échange entre secteurs extra et intracellulaire. Par une analyse théorique, purement mathématique, Boba arrive à une conclusion analogue.

Les objections restent cependant nombreuses contre ces modifications de répartition des secteurs liquidiens. La plupart d'entre elles sont plus méthodologiques que théoriques. La confirmation chez l'homme des données précédemment développées n'a pu être obtenue par Virtue et Coll. malgré l'emploi des traceurs identiques à ceux de Shires.

.../...

La diminution du V.E.C. et la mise en évidence d'un V.E.C. fonctionnel, n'a pu être confirmée par Serkes, employant le saccharose marqué au C 14. Hardaway, travaillant au Viet-Nam sur 60 blessés admis à l'hôpital dans des délais de 74 minutes en moyenne après la blessure, donc dans des délais compatibles avec l'installation d'un état de choc, a étudié les secteurs liquidiens sans constater d'autre diminution du V.E.C. que celle expliquée par la déperdition sanguine. Une première difficulté surgit, qui est par conséquent l'interprétation donnée par les différentes équipes travaillant sur cette question des divergences qu'elles constatent.

Le choix des traceurs intervient ; il est bien connu que l'on devrait parler d'espace Na ou d'espace S plus que de V.E.C. Mais surtout le temps d'équilibration à respecter avant la mesure de dilution, est certainement modifié par le choc.

Vineyard et Osborne estiment que le sulfate employé comme traceur peut rester lié aux protéines pendant un temps relativement long, ce qui ôte beaucoup de valeur aux mesures de Shires pratiquées dans un délai de 20 à 30 minutes après injection. Ce délai chez le choqué est certainement discutable. En effet, Gutelius, par une analyse tenant compte des temps de dilution allongés n'a pu obtenir une constatation du déficit du V.E.C. Si, comme le souligne Mc Lean aucune méthode n'est actuellement satisfaisante pour mesurer l'espace extracellulaire fonctionnel, on est en droit de douter de son existence effective.

Cependant, le déficit en sodium constaté au cours du choc ne paraît pas non plus expliqué par les échanges sodium-potassium à travers la membrane cellulaire.

En effet, les échanges ainsi réalisés ne portent que sur des quantités très faibles en regard des volumes liquidiens mobilisés. Moyer a émis l'hypothèse que le sodium pouvait être électivement fixé au niveau du collagène et de la substance fondamentale des régions lésées, par un phénomène purement physico-chimique.

Ce rôle du collagène est aussi envisagé par Laborit.

Rappel clinique.

En cas d'hémorragie moyenne d'environ 10 à 20 % du volume sanguin les manifestations cliniques sont le plus souvent nulles ou limitées à des malaises avec vertiges, céphalées, sensation d'angoisse et même bradycardie et baisse tensionnelle passagère.

Si l'hémorragie est plus importante, il s'ensuit une décompensation et le tableau de choc apparaît.

Le sujet est pâle, les conjonctives sont décolorées, le teint cireux, les narines pincées, les extrémités sont froides et cyanosées.

Les sueurs froides sont abondantes ; la respiration est rapide et superficielle, les veines sont collabées.

Le malade est conscient, tout au moins au début, mais il est angoissé et prostré.

La tension artérielle est basse, la baisse porte sur la maxima. La différentielle est pincée ; la tension peut devenir imprenable. Le pouls est accéléré au dessus de 100, et filant. Lui aussi peut devenir imprenable.

Les urines sont rares et concentrées.

L'installation d'un état de choc hémorragique est un évènement biologique, redoutable dont il convient de prévenir l'apparition, dans la mesure du possible par une thérapeutique intensive.

Phénomènes biologiques et endocriniens

La réduction de la masse sanguine circulante entraîne une diminution du retour veineux au coeur droit, une baisse du débit cardiaque et bientôt de la tension artérielle et de la pression veineuse centrale.

.../...

Les barorécepteurs ainsi stimulés, il se produit une réaction médullosurrénale avec libération d'adrénaline, et corticosurrénale avec augmentation de la libération des minéralo corticoïdes et des glycocorticoïdes (dans un moindre part)

Il s'ensuit une vasoconstriction importante et sélective avec tachycardie et augmentation de la force des contractions cardiaques. Il existe une hyperventilation qui provoque tout d'abord une alcalose gazeuse avec chute de la P_{CO_2} . Mais si l'hémorragie se prolonge, on observe une hyperventilation avec polypnée par acidose métabolique.

En effet, l'alcalose est transitoire, car la perfusion pulmonaire devient insuffisante et l'apport d'oxygène aux tissus est réduit.

La voie normale des acides tricarboxyliques, le cycle de Krebs, n'est plus utilisable, et on assiste à une augmentation de la glycolyse anaérobie par la voie d'Embden-Meyerhoff.

Lactate et pyruvate augmentent d'abord dans la même mesure, puis c'est surtout le lactate. Cet acide lactique ne peut plus être métabolisé au niveau du foie qui souffre lui aussi. Le stock d'ATP diminue rapidement et rend impossible les fonctions de détoxication hépatique.

La réserve alcaline baisse puis le pH, c'est l'acidose métabolique que l'hyperventilation ne suffit plus à compenser.

Au niveau rénal, la vasoconstriction entraîne une chute du débit et une redistribution sanguine qui favorise la médullaire aux dépens du cortex. La diminution du flux sanguin artériolaire des glomérules entraîne la libération de Renine à partir des cellules glomérulaires. (59)

La rénine libère " l'angiotensine I " d'une globuline alpha 1 : l'angiotensinogène.

" L'angiotensine 1 " inactive est transformée en "angiotensine 2 " active qui va directement stimuler le cortex surrénal et entraîner la libération d'aldostérone.

Celle-ci à son tour, par son action sur le tubule rénal au niveau de l'anse de Henlé, et sans doute aussi sur le tubule distal, va produire une réabsorption de sodium et d'eau, contre une libération d'ions K^+ ou H^+ .

Elle tend donc à maintenir la masse sanguine circulante. Les urines excrétées sont rares et acides, appauvries en Na^+ .

Dans les heures qui suivent une hémorragie abondante, le taux d'aldostérone sanguin augmente de 360 %. Vingt quatre heures après, il est encore en hausse de 150 % par rapport à la normale.

L'élimination urinaire d'aldostérone est doublée. Les taux se normalisent environ 48 heures après le début de l'expérience, au moment où le volume plasmatique est redevenu normal. Les dosages de rénine donnent des résultats à peu près comparables : le taux est doublé et le retour à la normale se fait en 24 heures.

Dans les urines, il existe une oligurie, avec hyponatrémie et hyperkaliémie. L'acidité est en hausse. Le rapport Na/K minimum à la 3e heure redevient lui aussi normal en 48 heures. La baisse de calcémie entraîne une stimulation des tensorécepteurs auriculaires qui vont par l'intermédiaire du pneumogastrique droit, et après relai hypothalmique provoquer un reflexe neuro hormonal, avec libération d'ADH au niveau post hypophysaire. L'ADH va entraîner une hausse de la réabsorption facultative du tube distal et contribuer à maintenir le volume circulant.

TRAITEMENT DE L'HEMORRAGIE.

Nous venons de voir les moyens mis en oeuvre par l'organisme pour lutter contre l'hémorragie et pour remplacer les liquides perdus.

Le mécanisme du remplissage capillaire, s'il est précis et précoce, n'est pas cependant suffisant en cas d'hémorragie importante. Les malades meurent rapidement en l'absence d'hémostase et de remplissage vasculaire efficace.

Il faut donc pouvoir disposer d'un moyen satisfaisant, toujours et immédiatement disponible, dont l'action soit suffisamment prolongée et qui soit dépourvu d'effets secondaires.

La thérapeutique utilisée a donc un seul but : restaurer la masse circulante de façon rapide et intense, c'est la méthode des perfusions. Elle seule assure la remontée puis le maintien d'une tension artérielle satisfaisante. Ce point est primordial pour éviter à l'organisme une réaction de vasoconstriction avec répartition préférentielle de la masse sanguine vers les parenchymes nobles (cerveau, coeur) et réduction de l'apport à la peau, d'où l'aspect blanc et froid des téguments, au squelette, aux muscles, au territoire splanchnique et aux reins. Si cette vasoconstriction se prolonge, elle conduit le choc à la phase réfractaire.

En cas d'hémorragie importante la mise en oeuvre du traitement doit donc être particulièrement précoce, et son premier intérêt réside alors dans la prophylaxie du choc.

A l'encontre des perfusions, les drogues du groupe des sympathomimétiques provoquent une remontée artificielle de la tension artérielle par augmentation de la tension osmotique et sortie d'eau du capillaire vers les espaces interstitiels. Ce mécanisme s'oppose ainsi à celui du remplissage capillaire. La hausse de la tension est passagère et sa chute secondaire sera beaucoup plus difficile à traiter.

.../...

LE SANG.

C'est, bien sûr, le chef de file de ces produits. Il a été le premier utilisé, et, qualitativement, il semble être le liquide de remplacement idéal ; cependant, son emploi comporte de nombreux inconvénients qui font qu'il n'est pas utilisable en toutes circonstances.

Le sang ordinaire, tel qu'il est préparé actuellement, ne peut être conservé, à 4°C, que pendant trois semaines.

Il est rendu incoagulable par un tampon citraté. Le pH qui est à 6,9 les premier jours, baisse ensuite à 6,4 vers le 10^e jour.

Le sang peut être considéré comme frais pendant les 4-5 premiers jours.

Les globules rouges déplasmatisés doivent être utilisés dans les trois ou quatre jours qui suivent leur préparation en raison du risque que représente le pipettage pratiqué à travers le bouchon, même s'il a été fait de façon aseptique.

Le premier inconvénient du sang et non le moindre, est qu'il est d'origine humaine. L'approvisionnement des centres de transfusion sanguine est soumis aux contingences du don du sang. Ces circonstances particulières font que la demande ne peut pas toujours être satisfaite, surtout en période de vacances, au moment des départs et des rentrées, où les accidents de la route sont les plus nombreux.

En outre, les besoins sont toujours en progression, du fait des exigences de la chirurgie dont les interventions sont de plus en plus importantes et prolongées, et du fait de certaines techniques telle la circulation extra-corporelle qui réclame des quantités de sang considérables.

.../...

Certains groupes rares comme le groupe O. Rh - sont parfois difficiles à trouver en quantité suffisante ; quant aux autres groupes, il arrive aussi que l'on ait des difficultés, en raison d'une structuration encore insuffisante du réseau des Centres de Transfusion sanguine.

En cas d'urgence, le groupage demande un certain délai qui peut faire perdre un temps précieux si aucune autre thérapeutique n'est entreprise dans l'intervalle.

Les accidents dus à une erreur de groupage toujours possible sont réduits, mais au prix de précautions très importantes et de vérifications multiples.

En dehors des inconvénients que nous venons d'énumérer et qui sont dus aux difficultés d'approvisionnement, le sang présente des risques inhérents à sa nature et à sa conservation.

Le sang frais est rarement utilisable, (nous avons vu qu'on ne pouvait le considérer comme tel que pendant 4 à 5 jours). Or le pH du sang conservé peut être bas, 6,4, alors que les malades choqués sont déjà en acidose (41) De plus il contient du potassium en quantités non négligeables, parfois même en excès.

Lors des transfusions de grandes quantités nécessitées par des hémorragies abondantes, le sang utilisé rapidement, sort du réfrigérateur et n'a pas le temps d'être réchauffé ; il peut alors provoquer des baisses de la température centrale qui constituent un facteur aggravant chez ces malades fragilisés, voire une cause d'arrêt cardiaque. Dans la mesure du possible, il serait donc préférable, pour certains auteurs, de réchauffer très rapidement le sang à 37 ° C, quand il s'agit de transfusions massives. Cet avis est très controversé.

Le sang contient d'autre part 30 % de citrate en excès et il est dépourvu de calcium ionisé. (15). De plus, il est riche en agrégats globulaires. L'utilisation en petites quantités est peu dangereuse car le citrate est vite métabolisé au niveau du foie, l'organisme mobilise son calcium pour combler le déficit,

.../...

les différences de la température centrale sont minimales, et le potassium excédentaire se répartit rapidement dans les liquides de l'organisme.

Par contre, administré en grandes quantités, comme il est nécessaire de le faire si on l'utilise exclusivement dans le traitement d'une hémorragie de moyenne ou de grande importance, les différents facteurs défavorables s'ajoutent et peuvent devenir très péjoratifs :

- le citrate non métabolisé fait chuter le calcium et le pH baisse (Howland (32) conseille d'injecter 50 cc. de bicarbonate tous les cinq flacons).

- Le potassium monte et entraîne une chute du débit cardiaque, voire un arrêt cardiaque ou une fibrillation ventriculaire ;

- La température centrale baisse

Le problème du calcium est particulièrement délicat, car il est difficile de prévoir les réactions individuelles des malades, et les doses de calcium à administrer sont sujettes à caution. Il est classique d'administrer un gramme de gluconate de calcium intraveineux tous les deux flacons, mais la plus grande prudence doit accompagner ce geste, car injecté trop vite (au moins une minute) il provoque une augmentation de l'excitabilité ventriculaire qui peut aller jusqu'à la fibrillation, surtout si le sang est froid. (28, 1)

C'est pourquoi certains auteurs (48) considèrent l'administration de calcium comme inutile et même dangereuse, et préfèrent ne pas en donner, surtout si de grandes quantités sont passées rapidement. (31).

.../...

La richesse en aggrégats globulaires peut entraîner une altération de la microcirculation avec agglutination globulaire pathologique dans un organisme où la viscosité sanguine est déjà augmentée. En effet, nous l'avons vu, du fait de la vasoconstriction, la circulation est très ralentie dans certains territoires, et il se produit des microthromboses par coagulopathie de consommation, avec séquestration globulaire, anoxie cellulaire et parfois syndrome hémorragique par déficit plaquettaire et chute des facteurs V et VIII de la coagulation.

Le dernier inconvénient du sang, et non le moindre, est d'être responsable de l'hépatite d'inoculation dont le risque a été longtemps minimisé. En raison de la fréquence des formes anictériques qui est environ de 4 pour une forme avec ictère, il est particulièrement difficile de la dépister chez les donneurs de sang.

Suivant les statistiques, les chiffres de morbidité sont un peu différents, mais il semble qu'il faille le situer entre 12 et 15 % avec un risque de mortalité supérieur à 1 %.

En raison de ces inconvénients, on tend de plus en plus à ne pas gaspiller le sang et à le garder pour les cas où il est indispensable à une oxygénation tissulaire correcte ; on le remplace ou on l'associe beaucoup plus souvent aux solutés synthétiques.

De nombreuses études cliniques ont été faites pour essayer d'évaluer le volume perdu qui pouvait être remplacé par des solutés aglobulaires. En chirurgie (14) chez 48 malades ayant perdu entre 400 ml. et 2.000 ml. on a perfusé du sérum salé isotonique dans la proportion de 3 volumes de soluté pour un volume de sang perdu. Les pertes ont toujours été parfaitement compensées.

Au dessus de 1 litre d'hémorragie, il se produit une chute de l'hématocrite et du taux des protides qui est liée à l'hémodilution ; La chute est parfaitement compatible avec un état clinique satisfaisant, si on se fixe, bien sûr, une limite à ne pas dépasser au dessous de laquelle l'oxygénation ne peut plus être correcte. Dans ce cas le sang garde toute sa valeur et il reste irremplaçable, utilisé seul ou en association avec un soluté de remplissage vasculaire.

Cependant ses indications doivent être soigneusement pesées et les petites transfusions d'une unité de sang utilisées lors d'hémorragies minimales ont le double inconvénient de ne pas se justifier sur le plan physiopathologique et de provoquer un gaspillage d'un sang par ailleurs si précieux.

LE PLASMA.

Dans sa forme classique, il présente les mêmes dangers d'hépatite que le sang sans avoir ses avantages sur l'oxygénation tissulaire.

On avait pensé éviter les risques d'hépatite en le stockant à température ordinaire pendant six mois au moins, ou en le chauffant à 60 ° C pendant 10 heures. Mais Redeker (37) a retrouvé sur 120 flacons étudiés d'origine très diverses 12 flacons contenant un virus ictérogène (soit 10 %).

Aux Etats Unis, le National Council Comity on Plasma and Plasma Substitutes recommande même de ne pas se servir de plasma humain (55).

D'autre part, le plasma présente les mêmes risques antigéniques que le sang total et demande lui aussi un groupage rigoureux et des contrôles fréquents, sous peine de graves accidents allergiques.

En raison de son origine humaine, il pose les mêmes problèmes de collecte et de conservation que le sang total, c'est donc un liquide très onéreux.

Des expériences ont été faites par Shires (66) chez le chien ; les animaux subissent une hémorragie du type "Wiggers modifiée", c'est-à-dire, qu'ils sont saignés sous anesthésie légère au rythme de 50 cc. à la minute, jusqu'à une tension artérielle moyenne de 50 mm. Hg. Cette tension est maintenue 90 minutes. On continue ensuite à saigner les chiens pour maintenir une tension de 35 mm. Hg. pendant 45 minutes. A la suite de quoi, la totalité du sang prélevé est réinjectée. La tension artérielle remonte alors presque au niveau de départ, mais dans un délai de une à 16 heures, en l'absence de traitement, il s'ensuit un choc irréversible qui tue 80 % des animaux en expérience.

Dans l'expérience de Shires, les animaux sont divisés en trois groupes.

Le premier ne reçoit plus rien après la réinjection de son sang : Sur 10 animaux 8 sont morts après la fin de l'expérience.

Le deuxième groupe reçoit en plus, du plasma à la dose de 10 ml. par kilo de poids. Cependant 7 chiens sont morts après 24 heures.

Le troisième enfin reçoit une solution salée tamponnée, à la dose de 5 % du poids du corps. 3 animaux seulement étaient morts après 24 heures.

Cette expérience prouve que les transfusions sanguines qui visent à rétablir une masse circulante au niveau qu'elle avait avant l'hémorragie sont absolument inefficaces et qu'il en est pratiquement de même si l'on ajoute du plasma.

Shires invoque ici la responsabilité du liquide extra-cellulaire fonctionnel. Par des mesures au sulfate de sodium marqué au S 35, il trouve un déficit de 28 % et de 30 % dans le premier et le deuxième groupe alors qu'il est nul dans le troisième, .../...

ce qui expliquerait la survie prolongée de ces animaux. Nous avons vu que cette hypothèse est loin d'être admise par tous, cependant, il est confirmé que le traitement par le sang seul ou par l'association du sang et du plasma ne permet pas d'éviter la mort du sujet soumis à une hémorragie expérimentale grave.

Le plasma tend donc de plus en plus à être abandonné dans sa forme classique.

De nouvelles préparations sont beaucoup plus intéressantes et peuvent être employées plus sûrement : Ce sont les solutés pasteurisés de protéines plasmatiques, et en particulier d'albumine.

L'ALBUMINE.

C'est le soluté de remplissage idéal vers lequel tendent tous les solutés artificiels.

Elle donne toutes garanties en ce qui concerne le risque d'hépatite virale. C'est évidemment, un excellent soluté de remplissage vasculaire, 50 % de la dose injectée tient encore le lit vasculaire 24 heures après l'administration.

La durée de conservation, à la température de 4° C, est de 5 ans sous forme liquide et de 7 ans sous forme lyophilisée.

Mais le risque immunologique demeure ou subsiste comme chaque fois que l'on injecte dans un organisme des protéines qui lui sont étrangères.

De plus sa préparation est complexe et quoique les quantités disponibles soient en règle générale suffisantes, son prix très élevé en limite encore l'utilisation.

Son emploi est donc encore restreint et ne saurait être envisagé dans des conditions ordinaires ou en urgence, que de façon très exceptionnelle.

Devant les difficultés d'emploi et les limites qualitatives et quantitatives à l'utilisation du sang, du plasma et de ses dérivés, un grand nombre de solutés de remplissage vasculaire d'origine synthétiques ont vu le jour au cours de ces dernières années.

LES SOLUTES ARTIFICIELS.

Ils ont le grand avantage d'être immédiatement disponibles en grandes quantités, de ne pas demander de groupage, d'éliminer le risque d'accidents anaphylactiques par incompatibilité, de supprimer le risque d'hépatite et d'être moins onéreux.

Ils doivent cependant répondre à des normes strictes de :

- stérilité
- Apyrogénicité
- Isotonicité

LE SOLUTE GLUCOSE ISOTONIQUE.

Le soluté glucosé à 5 % est très utile comme vecteur de médicaments ; mais il ne présente aucun intérêt dans le traitement de l'hémorragie en raison de sa diffusion immédiate et étendue ; son action sur la circulation et la tension artérielle est modeste.

Dillon (20) au cours d'expérimentations chez le chien après hémorragie du type "Wiggers", a constaté en réinjectant le sang soustrait et en perfusant une solution de soluté glucosé d'un volume égal à trois fois celui de l'hémorragie, que la létalité était quasi inchangée ; c'est à dire que ce traitement était aussi peu efficace que l'abstention totale.

Virtue (73) s'en est servi chez des malades ayant subi des interventions chirurgicales et n'a constaté qu'un déficit important en sodium qui négative la balance sodée.

Cependant, si les quantités perfusées sont importantes ce déficit peut avoir un rôle péjoratif chez des malades choqués.

SOLUTES GLUCOSES HYPERTONIQUES A 10 %, 15 %, et 30 %.

Ils ne sont pas plus utilisables que le soluté glucosé isotonique pour le remplissage vasculaire. Leur intérêt réside dans l'apport énergétique qu'ils fournissent.

Ces solutés, agressifs pour les veines, doivent être utilisés en intra veineuse stricte, dans une grosse veine et sous surveillance soigneuse.

On doit d'autre part s'entourer pour leur utilisation des précautions inhérentes au passage en intra veineux d'un soluté hypertonique au plasma, et ce, d'autant plus que le soluté est très hypertonique, comme c'est le cas du sérum à 30 %.

SOLUTE SALE ISOTONIQUE.

Il a un rôle beaucoup plus satisfaisant sur la balance sodée qu'il positive du fait de sa teneur en chlorure de sodium : 9 %. Cet apport sodé est très utile dans les hémorragies où il existe toujours une hyponatrémie plus ou moins discrète avec hyperkaliémie.

Meyer pense que le sodium passe la barrière vasculaire pour se répandre dans le secteur interstitiel et se fixer ensuite au niveau du système réticulo-endothélial.

Cependant, il est trop riche en ion Cl^- et provoque, administré en grande quantités une acidose hyperchlorémique qui peut être catastrophique chez un malade hémorragique qui a déjà tendance à l'acidose.

D'autre part, l'injection de sérum salé inhibe le mécanisme du remplissage capillaire à partir des espaces interstitiels, seul mécanisme de défense compensateur de l'organisme.

Comme le glucosé, quoiqu'en moindre proportion, le sérum salé, de faible poids moléculaire diffuse facilement et rapidement à travers la membrane capillaire. Les quantités à perfuser calculées en fonction de cette perte deviennent alors trop importantes. Le retentissement sur l'hématocrite est considérable.

La solution de Ringer

La solution de Ringer est intéressante à plusieurs points de vue.

Elle entraîne une hémodilution favorable qui augmente le débit cardiaque et diminue la viscosité sanguine, empêchant ainsi l'aggrégation globulaire de se produire ; elle restaure le stock sodé perdu par l'hémorragie, enfin elle n'entraîne pas d'acidose hyperchlorémique comme le fait le soluté salé isotonique car elle est tamponnée.

En fait si on compare les compositions du plasma et de la solution de Ringer Lactate, on voit que cette dernière est une solution physiologique dont la formule ne se distingue essentiellement de celle du plasma que par son absence de macro-molécules protidiques.

Meq.	PLASMA	RINGER	RINGER LACTATE
Na +	142	147	130
K +	5	4	4
Ca ++	5	5	3
Mg ++	2	0	0
Cl-	103	156	109
HCO ₃ -	27 Lactate	0	28 lactate

La solution de Ringer n'a aucune incidence sur les facteurs de coagulation ni aucun effet antigénique.

Moore et ses Coll. (44) ont étudié avec beaucoup d'attention les effets de ce produit sur 10 volontaires soumis à des hémorragies artérielles ou veineuses, puis traitées par perfusion de solution de Ringer Lactate. Certains sujets ont servi de témoins, soit en étant perfusés sans avoir subi d'hémorragie, soit en subissant une hémorragie sans traitement.

Le volume moyen de l'hémorragie était de 12 % du volume sanguin. La saignée a été effectuée en 20 minutes et aucun traitement n'a été fait pendant 4 heures.

Deux litres de solution de Ringer Lactate ont ensuite été perfusés à la vitesse de 500 ml. à l'heure sans aucune ingestion orale de solide ou de liquide, soit environ 3,5 volumes perfusés pour un volume perdu.

.../...

Les mesures de volume plasmatique faites à la fin de la perfusion (par la méthode du Bleu Evans) ont montré une augmentation moyenne de 600 ml., soit une augmentation de 18 % par rapport au volume calculé avant l'hémorragie et le volume sanguin était soit redevenu normal, soit légèrement surcorrigé.

Le volume extracellulaire lui aussi, était bien rétabli par la perfusion avec un gain total de 1083 ml. soit un rapport de 1,03 entre le volume après perfusion et le volume avant perfusion.

L'hématocrite est abaissé à la fin de la perfusion, comme cela était prévisible. Il passe d'une moyenne de 45,6 % avant l'hémorragie à 40, 8 % après.

Les protéines sont elles aussi diminuées globalement de 65, 1 g/l 4 heures après l'hémorragie, elles tombent à 60 g/l après perfusion. Cette diminution porte à la fois sur les globulines qui passent de 25,5 g/l. à 20 g/L. et sur l'albumine qui chute de 39,3 à 37,9 g/L. La chute est plus importante pour les globulines (9 %) que pour l'albumine (4 %) seulement.

Le volume urinaire est lui aussi très influencé par la perfusion. Il est approximativement doublé (environ 2 ml. par minute). Le taux d'excrétion augmente dans les mêmes proportions et atteint ainsi 200 Meq.

Les sujets témoins non saignés mais perfusés atteignent des taux beaucoup plus importants.

Le taux d'excrétion du potassium est aussi beaucoup majoré après perfusion et il atteint une moyenne de 75 Meq.

Il est intéressant de noter que l'hémorragie a un effet bénéfique sur le temps de séjour de la solution de Ringer Lactate dans les vaisseaux. Nous avons vu qu'en fin de perfusion alors que deux litres ont été injectés, il persiste une augmentation moyenne de 600 ml du volume plasmatique, soit de plus de 25 % du

volume perfusé alors que chez un sujet témoin perfusé sans avoir subi d'hémorragie, le passage vers les espaces interstitiels est beaucoup plus rapide.

La vitesse de disparition de la solution de Ringer Lactate est de 5,5 Ml./mn. alors que la vitesse de perfusion est de 8,33 ml/mn. soit 3,3 ml/mn. qui sont retenus dans les vaisseaux.

D'autre part, et contrairement à ce que le taux des protides pourrait suggérer, le stock total ne diminue pas, il est dilué par la perfusion, mais il augmente au contraire en valeur absolue ; car le remplissage capillaire des protéines, essentiellement de l'albumine, n'est pas inhibé par la solution de Ringer Lactate.

Pendant toute la durée de l'expérience, environ 16 heures, 49 g de protéines sont entrés dans les capillaires ; le passage semble favorisé par la restauration du liquide extracellulaire qui permet le maintien d'un flux régulier de fluide et de protéines vers le plasma.

Le remplissage capillaire d'eau qui se produit spontanément et immédiatement après hémorragie au rythme de 0,5 à 2 ml./mn est inhibé par les perfusions qui sont plus efficaces que lui à rétablir la masse circulante, puisque le taux de liquide restant dans les vaisseaux est de 3,3 ml/mn.

D'autre part, à la fin des perfusions, il se produit un phénomène de rebond, c'est-à-dire que la diffusion liquidienne du plasma vers les espaces interstitiels continue à un taux plus bas d'environ 1,2 à 1,3 ml/mn pour devenir nulle au bout de deux heures. L'effet bénéfique de la solution de Ringer Lactate est encore plus net si l'on remarque le déficit persistant chez les sujets non perfusés à la fin de l'expérience.

Déficit plasmatique : 13 %

Déficit du volume sanguin : 15 %

Déficit du liquide extracellulaire : 11 %, soit environ 1600 ml.

A. Baue (5) a étudié chez des chiens, l'influence de la solution de Ringer Lactate au cours du choc hémorragique sur le débit cardiaque, la consommation d'oxygène et l'excès de lactate. Une partie des animaux recevait un volume de solution de Ringer lactate égal à 4 volumes de globules rouges perdus plus 1,3 volume de plasma perdu.

Le 2ème groupe recevait la même quantité de solution de Ringer Lactate plus, après un intervalle de 10 minutes, la moitié du volume sanguin perdu.

Le dernier groupe recevait, après une latence d'une heure, la totalité du sang perdu.

L'hémorragie pratiquée était d'environ 70 à 75 % du sang total.

1) le débit cardiaque était très augmenté par rapport aux valeurs de contrôle : 145 %. Mais cette augmentation est fugace, et 3 heures après la perfusion, le débit n'atteint que 45 % des valeurs initiales. Dans les autres groupes, le débit cardiaque est diminué pendant toute la durée de l'expérience ; il reste à 54 % et 57 % de sa valeur initiale.

2) La consommation d'oxygène, après avoir baissé brutalement remonte au-dessus des niveaux de contrôle sans qu'il y ait de différence notable entre les trois groupes. Il semble que l'augmentation de la consommation d'oxygène soit le fait de la compensation d'une dette contractée pendant la période d'hémorragie.

3) Tension artérielle et résistances périphériques : les résistances périphériques sont basses dans le groupe perfusé avec la solution de Ringer seule ; par contre, la tension artérielle est élevée dans les deux autres groupes.

4) Hématocrite. Il est bien entendu très diminué après solution de Ringer Lactate seule : 25 %. Dans le deuxième groupe : 42 %. Dans le troisième groupe, le niveau est bien supérieur à celui du départ : 52 %.

.../...

5) Excès de lactate : il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes. Il existe une légère acidose métabolique compensée.

En résumé, on constate que si la tension artérielle remonte moins rapidement avec la solution de Ringer Lactate seule, qu'associée au sang, les résistances périphériques, elles restent basses.

La solution de Ringer Lactate agit en augmentant considérablement le débit cardiaque, ainsi que la différence de la pression partielle d'oxygène entre le sang artériel et le sang veineux.

L'extraction d'oxygène du sang artériel devient plus importante et compense ainsi l'hémodilution sans que la consommation d'oxygène soit altérée.

Volume pour volume, la solution de Ringer Lactate a une action supérieure à celle du sang sur le débit cardiaque. Cette expérience confirme qu'un soluté sans hématies peut augmenter de façon satisfaisante le débit cardiaque, stimuler les oxydations et corriger les désordres métaboliques avant le stade terminal. Pour ce faire, il faut que les quantités perfusées soient importantes, fonction du volume sanguin perdu et égales à 3 - 4 volumes de remplacement environ pour un volume perdu, ainsi que l'a essayé Boba (10) en clinique avec des résultats très satisfaisants.

Shires (66) dans son expérience sur les chiens ayant subi une hémorragie du type Wiggers modifiée a sauvé 7 chiens sur 10 avec la solution de Ringer Lactate utilisée à la dose de 5 % du poids du corps, plus réinjection de la totalité du sang perdu, alors qu'il n'en sauvait que 2 avec le sang seul et 3 avec une association de sang et de plasma. Cette différence est attribuée par Shires à une meilleure restitution du liquide extracellulaire fonctionnel dont l'existence demeure très contestée.

Cependant l'action bénéfique de la solution de Ringer par rapport au sang et au plasma dans cette expérience, est, elle, incontestable.

Dans une autre série d'expériences sur le chien, Shires (18) a étudié les effets d'une hémorragie de 40 % du volume sanguin sur le taux d'excès de lactate et sur le pH.

Deux heures après l'hémorragie, la totalité du sang soustrait était réinjectée, soit seule, soit avec une quantité de solution de Ringer Lactate égale à 5 % du poids du corps.

Dans un 2ème groupe, l'hémorragie s'élevait à 65 % du volume sanguin (méthode de Walcott). Cette hémorragie était suivie des mêmes traitements que dans le premier groupe, mais évoluait toujours vers la mort des animaux.

Les résultats sur l'excès de lactate sont caractéristiques : l'excès de lactate moyen chez les animaux ayant reçu la solution de Ringer Lactate était de 1,03 milliosmoles par litre deux heures après la perfusion.

Au même moment chez les animaux n'ayant reçu que le sang perdu le niveau de lactate en excès était de 4,8 milliosmoles, soit plus de quatre fois supérieur.

Dans le groupe ayant subi une hémorragie mortelle de 65 % du volume sanguin, le niveau était plus bas chez les animaux ayant reçu la solution de Ringer Lactate que chez les animaux n'ayant reçu que leur sang, ou chez les animaux laissés sans traitement : inférieur à 4 milliosmoles par litre dans le premier cas, et égal à 7 environ dans le dernier cas.

Quand au pH artériel, il était revenu à la normale dans les deux groupes avec traitement sans qu'aucune différence significative puisse être notée.

Il peut sembler bizarre de constater que l'excès de lactate est plus bas lors de traitement par la solution de Ringer Lactate que lors de traitement par transfusion. En effet, cette solution contient du lactate, et il peut sembler paradoxal d'en apporter alors qu'il existe déjà en excès dans l'organisme à traiter du fait du choc.

Les raisons exactes de l'excès de lactate en cas de choc hémorragique sont encore discutées.

Certains pensent que l'accumulation du lactate est due au passage du métabolisme cellulaire aérobie normal au métabolisme anormal anaérobie qui se produit durant la période de choc, et qui est beaucoup moins efficace à détoxiquer l'organisme de ses déchets, en particulier de l'acide lactique.

Du fait de la déficience des mécanismes oxydatifs, l'acide pyruvique ne peut être dégradé totalement en gaz carbonique et en eau, et il s'accumule sous la forme d'acide lactique.

Cet excès d'acide lactique est considéré par certains comme le reflet exact de la dette en oxygène à laquelle il est proportionnel.

Hardaway par contre, (29) pense que l'excès de lactate est plutôt le témoin d'une mauvaise vascularisation au niveau tissulaire que le fait d'un métabolisme cellulaire anaérobie pathologique.

Du fait du retentissement circulatoire, surtout capillaire, le courant sanguin est si lent que le lactate a le temps d'être excrété en quantités plus importantes et sa concentration sanguine augmente.

Quoiqu'il en soit, que l'excès de lactate soit le reflet d'un métabolisme anaérobie pathologique ou d'une mauvaise perfusion vasculaire, ou d'une association des deux, le taux d'excès de lactate est proportionnel à la mortalité au cours du choc.

Sans qu'on puisse dire que l'augmentation d'acide lactique conduise directement au choc réfractaire, il est certain qu'à moins d'un traitement qui le fasse diminuer, la mortalité est élevée si le taux de lactate l'est aussi.

Le rôle de la solution de Ringer Lactate perfusée en quantités suffisantes dans la chute du taux d'acide lactique semble être de rétablir une vitesse circulatoire satisfaisante par l'augmentation du volume sanguin global avec augmentation des échanges entre la cellule et le sang au niveau du capillaire et rétablissement d'un métabolisme aérobie adapté aux besoins accrus de l'organisme en état de choc.

Ce rôle favorable de la solution de Ringer Lactate a été retrouvé par Dillon (20) dans une série d'expériences qui comparaient l'efficacité de divers solutés de remplissage au cours de choc hémorragique chez le chien qui, en l'absence de traitement mourraient dans la proportion de 100 %.

Les résultats sont dans l'ensemble, comparables à ceux des autres auteurs, Shires en particulier, qui ont travaillé sur le même sujet.

La solution a été administrée de deux façons différentes : soit en quantité égale au volume sanguin perdu, et la survie atteignait 80 %, soit en plus grande quantités par une formule calculée en fonction de l'hématocrite, et la survie atteignait alors presque 90 %. Ces survies de 80 et 90 % étaient les plus élevées de toute la série d'expériences.

LIMITES A L'UTILISATION DE LA SOLUTION DE RINGER LACTATE.

Rigor (61) a traité une centaine de patients ayant perdu entre un litre et un litre et demi de sang en moyenne, par la méthode suivante : un litre de solution quelque soit la perte, puis 2 à 3 ml. par millilitre de sang perdu.

En aucun cas l'hématocrite n'est descendu au-dessous de 30 %. Les ionogrammes plasmatiques sont restés normaux.

Le taux de protides a baissé, mais dans les limites de la normale de 68,5 l à 52 g/l mais est remonté rapidement aux valeurs antérieures en 72 heures.

Dans ces conditions, la capacité de transport d'oxygène du sang n'est pas altérée.

Trudnowski a utilisé la solution de Ringer Lactate (72) chez des malades hypovolémiques au cours ou au décours d'interventions chirurgicales pendant trois années. Les quantités utilisées étaient soit minimales, soit importantes, supérieures à un litre à l'heure, allant jusqu'à six litres pour une seule intervention, la moyenne étant d'environ deux litres.

Il a constaté au cours de ces trois années que les interventions devenaient de plus en plus longues, et cependant, les hypotensions per et post opératoires étaient de plus en plus rares au fur et à mesure que l'utilisation de la solution de Ringer Lactate se codifiait de façon plus stricte.

Pour les pertes sanguines de petite importance, la tension artérielle peut être maintenue par une perfusion de 500 ml à 1000 ml à l'heure. Si la perte est égale ou supérieure à 700 ml la quantité administrée doit être de plus de un litre à l'heure, et autorise ainsi d'importantes réductions, et même parfois la suppression, des transfusions.

Takaori et Safar (71) ont poussé l'expérience jusqu'à ses limites extrêmes chez le Chien, par hémodilutions successives, jusqu'à des taux d'hémoglobine de 6 g/ 100 ml où 20 % des chiens traités par la solution de Ringer Lactate survivaient et même 3 g/100 ml. taux toujours mortel malgré le traitement.

Le taux léthal de l'hématocrite était de 16 %.

La mort survenait par hypotension avec arythmie cardiaque.

A l'autopsie, les animaux présentaient une ascite avec oedèmes disséminés, avec une prédominance au niveau du tube digestif, et parfois oedème pulmonaire.

Les anémies chroniques sont mieux tolérées, et l'hématocrite peut tomber alors jusqu'à 10 %, car une compensation relativement efficace a le temps de se produire : élévation du débit cardiaque, de l'extraction d'oxygène du sang artériel, et du débit coronaire avec création de nouvelles anastomoses.

Baue (5) également chez le chien a situé la limite à ne pas dépasser à 73 % du volume sanguin remplacé par trois fois le volume des hématies et 1,3 fois le volume plasmatique.

Là encore, la consommation d'oxygène est maintenue au prix d'une élévation de son extraction du sang artériel. Cet effort rend l'état des animaux précaire et ils sont très sensibles à une nouvelle agression. Il faut de plus un coeur et des poumons en bon état pour fournir ce supplément de travail important.

Si la valeur de l'hémoglobine baisse au-dessous de 50 % de son taux normal, l'hypoxie est inévitable.

Rush et Eiseman (62) ont pratiqué des hémorragies allant de 15 à 66 % du volume sanguin chez des chiens préalablement splénectomisés, avec remplacement de 4 volumes pour 1 par la solution de Ringer Lactate :

- Pour une hémorragie de 15 % peu de changement.

- A 30 %, l'hématocrite après traitement tombe à 25 %.

- A 50 %, l'hématocrite tombe à 17 % ; 3 animaux sur 8 meurent dans la semaine.

- A 66 %, tous les animaux sont morts en 6 heures : l'hémodilution entraînée par la perte des 2/3 du volume sanguin était trop importante. Le point ultime au-delà duquel le transport d'oxygène ne peut plus être assuré était atteint : l'hématocrite était à 10 %.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Takoari qui notait un hématocrite de 16 % au-dessous duquel les chiens traités par la solution de Ringer Lactate mourraient tous.

Gollub (24) et Cooley (19) ont utilisé exclusivement la solution de Ringer Lactate en grandes quantités chez les témoins de Jéhovah qui se refusent à toute transfusion.

Gollub a ainsi, observé des chutes de 50 à 60 % de la concentration globulaire, alors qu'une dilution de 30 % de la masse globulaire, soit un abaissement de l'hématocrite de 45 à 15 % représente, comme l'a souligné Boba, un apport de deux volumes sanguins totaux en solution électrolytique.

Il y a donc un point limite, au-delà duquel l'hémodilution n'est plus tolérable, et à ce niveau, du sang ou des macromolécules doivent être apportés sous peine de désordres graves.

Pour Murray, l'hématocrite idéal se situe entre 35 et 45 %. de toutes façons, il ne semble pas qu'il faille descendre au-delà de 28 %, quelques soient les conditions, avec une teneur en hémoglobine de 10 g/100 ml, soit un pouvoir oxyphorique de 14 vol. %, ce qui est la valeur moyenne des différences artérioveineuses entre artère et sinus coronaires ; donc, si, pour un hématocrite de 45 % on compte une teneur en hémoglobine de 15 g. la dilution maximum de 1/3 ne devrait pas être dépassée, c'est-à-dire un hématocrite de 30 % (52-).

.../...

Les limites à l'utilisation de la solution de Ringer Lactate sont liées aux quantités très importantes à perfuser en cas d'hémorragie abondante du fait de sa rapide diffusion dans le liquide extracellulaire. En cas d'hémorragie de moyenne et de grande abondance ce sont plusieurs litres à l'heure qui sont nécessaires et ces quantités sont incompatibles avec le maintien d'une oxygénation tissulaire valable. (certains auteurs ont perfusé jusqu'à dix litres en trois heures).

En effet, la diffusion extravasculaire du produit est de 2 à 3 volumes pour un, ce qui surcharge l'organisme de quantités trop importantes d'eau et de sel.

Kadis a d'ailleurs noté chez des soldats blessés au Viet-Nam qui avaient reçu de grandes quantités de solution, l'apparition d'œdèmes puis de polyurie entraînant un amaigrissement de plusieurs kilos.

Moore et Shires eux-mêmes, initiateurs de la méthode, ont conseillé la modération (46).

Devant la fuite liquidienne observée par l'injection intraveineuse de solutés du type soluté glucosé ou soluté salé et devant les problèmes posés par l'utilisation de la solution de Ringer, on a cherché à utiliser des produits qui resteraient plus longtemps dans les vaisseaux, de façon à ne pas obliger à des perfusions trop abondantes.

Ces produits contiennent tous des macromolécules. Ce sont :

- Le polyvinylpyrrolidone ou PVP
- Le dextran à haut poids moléculaire
- Le dextran à bas poids moléculaire ou Rhéomacrodex.
- La série des Gélamines.

LE POLYVINYLPYROLIDONE OU PVP OU SUBTOSAN

Un soluté pour avoir un rôle efficace sur le rem-plissage vasculaire doit posséder des molécules dont la taille l'empêche de traverser trop aisément la barrière vasculaire, permettant ainsi son maintien à l'intérieur du système circula-toire.

Il importe par ailleurs qu'elles ne dépassent que peu cette dimension idéale pour permettre à la pression oncotique qui dépend du nombre de molécules par unité de volume d'être le plus élevée possible.

Le subtosan est le premier de ces produits qui ait été synthétisé. La taille de ses molécules, moins importante que celle de l'albumine, lui permet cependant un séjour intravasculaire assez prolongé (18 heures environ). Son pH est égal à 6, il contient 35 pour mille de PVP.

Son élimination, qui se fait essentiellement par voie urinaire est rapide au début, 40 à 60 % au cours des 24 premières heures, puis 10 % le deuxième jour ; au 14ème jour, il ne reste plus que des traces.

Mais environ 20 % du produit reste dans l'organisme, pour certains auteurs, cette proportion va jusqu'à 30-35 %.

Le stockage se fait de façon probablement définitive dans le système réticulo-endothélial.

De nombreux travaux ont été faits à ce sujet par divers auteurs tels que Bargmann, Hamilton et Upman.

Le stockage se fait un peu partout. Le produit a été retrouvé dans le myocarde, les poumons, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, le pancréas, les surrénales, la moelle osseuse, le rein et le tractus gastro-intestinal.

L'aspect "spumeux" des cellules après traitement a fait évoquer la possibilité de cancérisation, possibilité qui n'a jamais pu être écartée et qui laisse de ce fait subsister des inquiétudes à ce sujet.

La plupart des auteurs pensent qu'il est préférable de ne pas dépasser la dose de deux flacons, voire d'un seul (Duchêne) et de ne pas renouveler le traitement, ce qui en limite singulièrement l'emploi.

En U.R.S.S., il n'est plus du tout utilisé en tant que soluté de remplissage vasculaire, car les PVP de poids moléculaire supérieurs à 20.000 sont interdits.

LES DEXTRANS

Le dextran est un polysaccharide utilisé plus particulièrement sous deux formes : le Dextran à haut poids moléculaire, et le Dextran à bas poids moléculaire.

Le Dextran à bas poids moléculaire

Il est utilisé en raison de ses avantages rhéologiques. Sa petite taille, (la moitié de celle de l'albumine) entraîne sa filtration rapide à travers le glomérule et environ 75 % du volume injecté passe dans les urines en 90 minutes (23), ce qui enlève toute possibilité de remplissage vasculaire à ce produit.

Calamal et ses Col. (16) ont étudié l'action du Rhéomacrodex au cours du choc expérimental chez le chien.

Il lui a trouvé une action incontestablement favorable sur les phénomènes de sludge.

.../...

Par ailleurs des études ont été faites sur les effets de ce Dextran sur la coagulabilité.

L'étude a été faite in vivo et in vitro.

In vitro, Migne et ses coll. (43) ont ajouté du Dextran à des prélèvements sanguins effectués chez des sujets normaux selon des posologies comparables à celles utilisées en clinique (1 ou 2 ml. pour 10 ml de sang).

Les modifications portent sur le tracé thrombogramme.

Il existe une baisse de l'amplitude maximale, phénomène déjà reconnu et une baisse constante de " r + k " et surtout de "r", ce qui est moins connu.

Ce phénomène a été retrouvé in vivo par P. Radiguet De La Bastia et P. Picard (58) et in vitro par Larcan.

Dans les cas où "r" est raccourci, la thromboplastinofornation plaquettaire est plus rapide et plus intense en présence de Dextran.

Il agit en favorisant, soit l'élaboration du facteur III plaquettaire, soit sa libération. La rétraction du coagulum semble normale pour Oligue (43) qui ne constate qu'un aspect inhomogène par transparence avec une répartition irrégulière et normale des fibres, alors que Dugdale (22) la trouvait très modifiée.

Les autres facteurs de coagulation ne sont pas modifiés, en particulier le facteur XIII.

Le fibrinogène et les plaquettes restent inchangés.

Ces travaux se trouvent confirmés par différents auteurs : Samana et Larcan et leurs Col. (39) qui ont étudié, en plus du Rhéomacrodex, l'effet des dextrans de poids moléculaires croissants.

.../...

Ces auteurs ont constaté que les altérations du thrombo-élastogramme provoquées par le Rhéomacrodex augmentaient avec la dose administrée sans avoir d'action fibrinolytique ni antiplaquettaire.

De même il a été constaté que ce produit qui entraînait une diminution de l'adhésivité plaquettaire produisait la formation d'un caillot fragile.

Cet inconvénient limite l'emploi du Rhéomacrodex à un flacon, dose au delà de laquelle il peut devenir dangereux de l'utiliser, surtout chez des malades hémorragiques.

Le Dextran à haut poids moléculaire

Il contient 60 g de Dextran et 9 g de chlorure de sodium pour un litre d'eau distillée.

Il est aussi utilisé en solution dans un soluté glucosé isotonique.

Son élimination rénale est rapide. 75 % pendant les 24 premières heures puis 10 % dans les 24 heures suivantes.

Il s'accumule passagèrement et en petites quantités dans le système réticulo-endothélial, mais sans aucune toxicité, aucune lésion histologique n'ayant été retrouvée avec ce produit.

Il possède d'autre part, un discret pouvoir antigénique qui est habituellement attribué à la parenté immunologique de la bactérie "Leuconostoc méésentéroïde", dont l'action enzymatique sert à la préparation de ce produit, avec certaines souches microbiennes (pneumocoques, salmonelles), vis-à-vis desquelles l'organisme peut être sensibilisé.

Les réactions allergiques sont soit bénignes (urticaire, oedème de Quincke), soit plus graves avec réaction cardio-vasculaire.

Ces accidents peuvent devenir dramatiques chez un malade hémorragique déjà hypotendu et choqué.

La fréquence et l'intensité des accidents ne semble pas augmenter avec la répétition des injections, mais, malgré leur rareté il semble souhaitable de limiter au maximum l'utilisation du Dextran chez les malades allergiques.

Ce produit est un bon soluté de remplissage vasculaire et la taille de ses molécules lui permet un séjour intravasculaire prolongé. Cependant, il semble probable qu'il inhibe le remplissage capillaire des protéines, en particulier de l'albumine. Mais son inconvénient majeur est d'agir sur les facteurs de la coagulation.

Bergentz et Nilson et coll. (7) ont d'abord montré que les altérations des facteurs de la coagulation augmentent avec le poids moléculaire.

Ainsi, en comparant les effets de l'injection chez le chien de 1 à 1,55 g/kg de Dextran de poids moléculaire de un million et de poids moléculaire de 40.000, ils ne notent des altérations que dans le premier cas.

Il existe une altération du temps de saignement retardée de 2-3 heures par rapport à la perfusion, et transitoire, ainsi que du temps de coagulation qui est augmenté. Ils ont trouvé aussi une diminution du taux de fibrinogène et des facteurs de coagulation n° V, VII et VIII.

Les troubles de la coagulation pourraient être dus, comme le rapporte Duchêne dans l'Encyclopédie, à la présence d'un film de Dextran à la surface des plaquettes qui empêcherait leur aggrégation.

Ces résultats expérimentaux ont été contestés par Nilson et Eiken (53) qui lors d'une étude menée in vivo et in vitro ont noté que les altérations provoquées par les dextrans de poids moléculaire croissants ne se retrouvaient pas.

Nilson revenant sur ses expériences précédentes a donc démenti les résultats trouvés auparavant.

On s'accorde actuellement à penser que les facteurs de coagulation ne sont pas plus perturbés, au contraire, par les dextrans à haut poids moléculaire que par les dextrans à bas poids moléculaire.

Larcan et Steiff (39) pour leur part ont constaté :

- Des altérations du thromboélastogramme
- allongement de "r"
- allongement de "k" progressif et constant, en fonction du poids moléculaire.
- la baisse progressive de l'amplitude maxima au fur et à mesure de l'augmentation du poids moléculaire.

Action sur les tests d'hémostase :

Avec le Dextran 80.000, on observe une diminution légère du taux de fibrine et du taux de plaquettes et un raccourcissement du temps de thrombine confirmé par Laurell, Burstein, Jacobaeus et Nilson.

Il ne semble pas qu'il existe de complexes fibri-nogène-Dextran, comme l'avait supposé Blombak lors d'expériences faites avec des Dextrans de poids moléculaire plus élevés.

En résumé,

- Le Dextran de haut poids moléculaire est un bon soluté de remplissage vasculaire. Cependant, il entraîne des modifications des facteurs de coagulation telles, que son emploi doit être limité à un ou deux flacons par malade, ce qui est insuffisant pour le traitement d'une hémorragie importante, ou lorsque la perfusion est à renouveler.

- Le Dextran de bas poids moléculaire qui possède une action intéressante sur la désagrégation globulaire peut, lui aussi, entraîner des troubles de la coagulation dans le sens d'une hypocoagulabilité globale, troubles d'autant plus marqués que les quantités administrées sont plus importantes..

Les troubles de la coagulation semblent plus marqués qu'avec le Dextran de poids moléculaire plus élevé.

Etant donné que, comme nous l'avons vu, il est très rapidement éliminé de la circulation, puis filtré et excrété par le rein, son rôle dans le traitement de l'hémorragie comme soluté de remplissage n'est pas à retenir.

Il fallait donc utiliser une macromolécule différente du Dextran et du polyvinylpyrrolidone dont nous venons de voir les inconvénients.

LA GELATINE

La gélatine, découverte à la fin du siècle dernier, n'a pu pendant longtemps être utilisée en raison de son manque de fluidité à température ordinaire et de son risque tétanigène.

Il en existait deux catégories : P 20 et P 180, suivant leur modalité de passage à l'autoclave. Ces corps, très visqueux, n'étaient vraiment liquides qu'à 27-30°C. (21)

Campbell et Pauling obtinrent, par scission des molécules de gélatine suivie de repolymérisation, un produit liquide à température ordinaire nommé oxygélatine.

Tourtelotte enfin, a obtenu en 1951 une gélatine fluide modifiée, liquide jusqu'à 4° C.

Ce produit est obtenu à partir d'os de bovidés. Il subit une série d'opérations destinées à dégrader cette gélatine pour séparer les molécules de poids convenable et à en assurer la stabilité par chauffage à 120° C, action de l'acide succinique et filtration de Seitz (21)

.../...

Le poids moléculaire moyen est 35 000 à 40 000 avec des limites entre 10 000 et 1 000 000.

Les délais de conservation sont très importants, certains flacons ayant été utilisés sept ans après leur fabrication, sans aucun inconvénient, avec conservation à température ordinaire.

La Gélatine a beaucoup été utilisée pendant la guerre de Corée par les américains, puis en Algérie.

Après administration, il semble que le produit quitte temporairement les vaisseaux, pour y revenir ensuite et être éliminé.

Son excrétion se fait essentiellement par voie urinaire. Le taux d'élimination est de 30 % à 50 % dans les 6-12 premières heures. Puis la vitesse décroît considérablement : 60 % sont éliminés en 24 heures.

Le séjour dans les vaisseaux est plus prolongé en cas d'hémorragie que chez le sujet normal.

L'absence de toxicité est remarquable, tant chez l'homme que chez l'animal et elle a été confirmée par de nombreux auteurs : Auffret et Zundel chez la souris et le chien. Michie chez l'homme a spécialement éliminé toute néphrotoxicité.

De nombreuses tentatives de sensibilisation chez le Cobaye et le chien sont restées négatives.

Chez l'homme où les résultats ont été identiques, la sensibilité a été testée par intradermo-réactions répétées à 10-15 jours d'intervalle.

Koor et ses coll. (38) ont utilisé une gélatine de composition suivante chez quelques volontaires et chez cent malades.

30 g de gélatine

7 g de chlorure de sodium

2 g de chlorure de calcium.

Les volontaires étaient des adultes bien portants. Ils ont subi une hémorragie importante d'environ un litre suivie d'une perfusion de gélatine des 2/3 du volume perdu.

Après la saignée, les réactions ont été assez marquées avec vertiges, pâleur, hypotension, baisse de la pression veineuse et du débit cardiaque. Après perfusion, en dehors d'une hémodilution assez importante, tout est rentré dans l'ordre.

D'autres malades étaient en état de choc, et l'un d'entre eux a eu des réactions intéressantes : c'était un homme de trente ans admis pour traumatisme thoracique. Après une demi-heure, il avait reçu 800 ml de soluté salé isotonique. Sa tension artérielle était inchangée à 6/4. Il a alors reçu 500 ml de gélatine et sa tension artérielle est remontée à 8/4 immédiatement. Une heure après la perfusion, elle était de 11/7.

Chez ces cent malades on n'a constaté aucune réaction secondaire après la perfusion ; fait qui est confirmé par Schwartzkopff (63). D'autre part, ni l'un ni l'autre n'ont constaté de sensibilisation ni d'altération d'aucune sorte des fonctions rénales, avec au contraire une augmentation favorable de la filtration glomérulaire.

Il n'a pas été trouvé de rétention à l'épreuve de la bromosulfophtaléine (38).

Le débit cardiaque nettement augmenté après perfusion d'un litre de la solution revient à la normale en 24 heures. (38).

La solution, sans doute en raison d'un taux de filtration glomérulaire moins important, reste plus longtemps intravasculaire chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, chez les femmes que chez les hommes.

L'action sur les hémorragies est très favorable, même quand celles-ci s'accompagnent d'états de choc légers ou assez graves, même en l'absence de transfusion sanguine ; en cas de choc, les quantités perfusées doivent être assez abondantes, aux environs d'un litre et sont renouvelables sans inconvénient.

Quant aux hémorragies massives et rapides, elles ont été étudiées chez le chien par Nahas (50) sur 29 sujets saignés :

- soit au niveau des artères fémorales : 46 % du volume sanguin,
- ou carotides 50,3 %
- ou de la veine jugulaire : 36,6 %.

Après perfusion, la tension artérielle est remontée rapidement aux niveaux normaux, sauf chez les animaux saignés à la carotide, le rythme cardiaque était normal, les complexes électrocardiographiques se sont normalisés.

- 100 % des animaux saignés à la jugulaire ont survécu.
- 87,5 % des animaux saignés à la fémorale ont survécu.
- 33,3 % seulement des animaux saignés à la carotide ont survécu,
- 22 % sont morts après une période de récupération apparente.

Les facteurs de coagulation étudiés chez cinq animaux étaient normaux, si ce n'est une baisse des facteurs I et V, proportionnelle à l'hémodilution.

Ces diverses observations tendent à prouver l'action rapide et efficace des solutions à base de gélatine sur les hypovolémies importantes, même quand elle sont d'apparition rapide.

Une autre utilisation de la gélatine fluide modifiée (ou Plasmagel) a été étudiée par Marinesco et son équipe (42) C'est le mélange de Plasmagel et de sang hépariné en circulation extra corporelle par coeur-poumon artificiel.

Diverses solutions utilisées jusqu'alors (glucosé isotonique, Dextrans, Mannitol) n'étaient pas dépourvues d'inconvénients, et le Plasmagel, ainsi que l'Haemacel ont été utilisés dans une série faite sur les animaux aussi bien que chez l'homme.

L'avantage de la gélatine est d'entraîner une disparition complète de l'hémolyse qui se produisait avec les autres produits, et par là même de l'hématurie ou de l'hémoglobinurie.

Cette protection n'est pas limitée aux seules hématies, mais s'étend aux plaquettes dont le nombre après deux heures de perfusion ne chute pas au-dessous de 90 000, alors qu'avec les autres produits en perfusion la diminution des plaquettes était parfois menaçante.

La tolérance a toujours été très bonne.

Cependant, la suspension de Gélatine fluide modifiée dans du soluté salé isotonique entraîne les mêmes inconvénients quant à l'équilibre acido-basique que le soluté salé isotonique seul.

En circulation extra-corporelle, elle entraîne une acidose métabolique qui peut nécessiter une correction par du bicarbonate.

D'autre part, la présence de calcium peut occasionner une hypercalcémie, et interdit, en outre, la perfusion dans une tubulure à sang, en raison de risque de coagulation intra-tubulaire provoqué par la réunion du chlorure de calcium de la gélatine fluide modifiée au citrate du sang.

La présence de calcium présente un autre inconvénient qui a été mis en évidence au centre de Recherches du Service de Sangé des Armées par le laboratoire d'Hémostases (Migne et Coll.) (43).

En effet le calcium agit sur la coagulabilité globale.

L'action de la gélatine fluide modifiée en milieu calcique sur le thromboélastogramme a porté sur 125 prélèvements.

- La constante " $r + k$ " était normale dans 63 % des cas.
- Elle était raccourcie dans 2 % des cas
- Elle était allongée dans 35 % des cas.

L'allongement portait toujours sur la constante " r ".

L'amplitude maximale ne présentait pas d'anomalies. Les tests d'étapes étaient tous normaux.

En particulier, on ne notait aucune modification de :

Fibrinoformation

Thrombinoformation

et Thromboplastinoformation.

La rétraction du caillot était normale. Il apparaît donc que l'hypocoagulabilité était due à un déséquilibre ionique. En effet, les tests faits sur la gélatine fluide modifiée en l'absence de calcium montrent que sur 18 prélèvements la constante " $r + k$ " est :

- 16 fois normale
- 1 fois raccourcie
- 1 fois allongée.

Le milieu calcique semble donc responsable de l'hypocoagulabilité, ce qui est à rapprocher des observations d'accidents hémorragiques par hypercalcémie au cours des transfusions sanguines importantes avec apport supplémentaire d'ion calcium.

D'autre part, il a été noté des accidents d'hyperkaliémie avec la gélatine fluide modifiée.

Il a donc paru intéressant (52) d'associer les avantages de la gélatine à ceux d'une solution type solution de Ringer Lactate dont nous avons montré les avantages.

La gélatine permet un séjour intéressant dans les vaisseaux, la solution de Ringer lactate qui lui est associée, conserve ou rétablit un équilibre hydroélectrolytique et acido-basique normal.

GELATINE EN SOLUTE EQUILIBRE OU G.S.E.

La composition de ce nouveau produit est la suivante :

G S E	30 g
Na +	152 Meq.
K +	5 Meq.
Mg ++	3 Meq.
Cl-	100 Meq.
Lactate	30 Meq.

Pour 1 l d'eau distillée.

Sur les 152 Meq. de sodium, 30 sont liés à la gélatine (1 Meq. pour 1 g de gélatine).

On notera l'absence de calcium de cette nouvelle présentation. Le poids moléculaire moyen de 28.000 la situe entre ceux des dextrans les plus utilisés, les dextrans 40 et 70.

En effet :	- Dextran 70	Poids moléculaire	35.000 avec
		une teneur en colloïdes de 6 %.	
	- Dextran 40	P.M.	27.000
		COLLOÏDES 10 %	
	- G.S.E.		28.000
		Colloïdes 3 %	

La composition ionique est un peu différente de celle des solutions de Ringer et de Ringer lactate et plus proche de celle du plasma sanguin.

Meq.	Plasma	Ringer	Ringer lactate	GSE
Na+	142	147	130	152
K +	5	4	4	5
Mg++	2	0	0	3
Ca ++	5	5	3	0
Cl--	103	156	109	100
HCO3-	27 dont 5 de lactate	0	28 lactate	30 lactate

La composition de la GSE est plus proche de celle du plasma que la solution de Ringer lactate. D'autre part, la viscosité de la Gélatine à 3 % est la même que celle du plasma à 230^{-1} s.

Produits	230^{-1} s.	115^{-1} s.	$11,5^{-1}$ s.
GSE	1,35	1,40	1,85
PLASMA	1,30	1,35	1,80
SANG	3,40	3,80	6,80

VISCOSITES COMPAREES DU PLASMA DU SANG et de la GSE

Cette gélatine a été expérimentée chez l'animal par G. NAHAS
P. RADIGUET et Coll. (52). . . / . . .

Dix chiens ont été saignés sous anesthésie légère, jusqu'à ce que leur tension artérielle atteigne 25 mm. Hg., ou jusqu'à ce que le tracé électrocardiographique présente des signes d'ischémie profonde.

L'animal recevait alors une perfusion de GSE égale au volume du sang perdu. Les animaux pouvaient boire ad libitum dès leur réveil. Ils étaient ensuite surveillés pendant quinze jours. Tous les animaux étaient vivants quinze jours après l'expérience.

L'hématocrite moyen était de 41,5 % avant l'expérience et de 19,3 % après perfusion de GSE.

La tension artérielle et la fréquence cardiaque étaient redevenues normales.

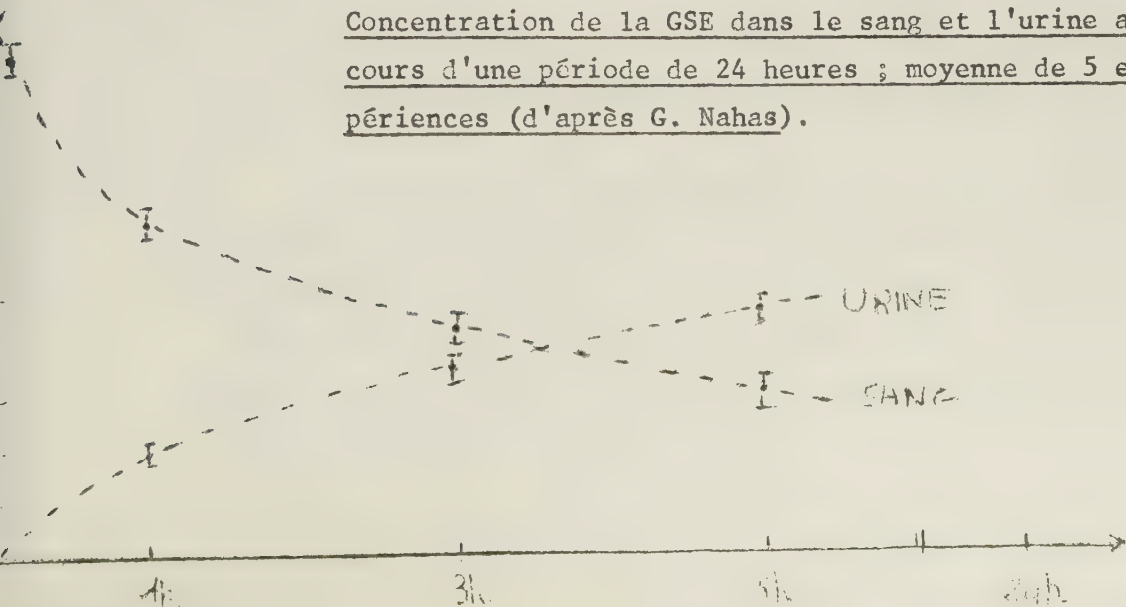
L'équilibre acido-basique, perturbé à la fin de la saignée est redevenu normal une heure après la fin de la perfusion.

Le volume sanguin, qui était diminué de 46,3 % en moyenne après la saignée était redevenu normal après perfusion. Il était également inchangé 5 heures et 20 heures après la perfusion.

La rémanence de la GSE dans la circulation est entre 40-50 % après 3 heures et 10 % après 24 heures.

Il en résulte qu'une proportion d'environ 15-20 % de gélatine est distribuée dans l'espace extracellulaire où elle pourrait contribuer à retenir l'eau interstitielle.

Concentration de la GSE dans le sang et l'urine au cours d'une période de 24 heures ; moyenne de 5 expériences (d'après G. Nahas).



Ces taux de persistance de la gélatine sont inférieurs à ceux du plasma ou de la sérum albumine humaine qui serait, bien sûr, la macromolécule de choix à utiliser comme support d'un soluté de remplissage vasculaire (44). Mais son mode de préparation délicat, son coût assez élevé et son obtention soumise aux aléas du don, comme tous les produits d'origine humaine, a forcé à envisager une autre molécule.

Les Dextrans et le PVP ont selon Duchesne(21), un temps de séjour intravasculaire assez comparable. Pour cet auteur, la gélatine reste intravasculaire à 40-60 % les 6 premières heures, les petites molécules étant distribuées les premières vers les espaces interstitiels, et à 20-40 % les 24 premières heures.

% restant après 6 h.	Plasma	Albumine	PVP	Dextran	Gélatine
	-	-	60 %	60 %	40-60 %
% restant après 24 h.	50 %	50 %	40 %	30-35 %	20-40 %

D'après DUCHESNE (E.M.C. Réanimation Tome 1)

Les protéines sont globalement diminuées, ainsi que l'albumine, et ce, proportionnellement au volume perdu immédiatement après la perfusion. Cependant, dès l'arrêt de celle-ci, le remplissage capillaire protéique entre en jeu, et le taux ne cesse de croître pour atteindre des valeurs voisines de 90 % des taux antérieurs 24 heures après.

En conclusion, la Gélatine a permis le remplacement volume pour volume pour une spoliation de près de la moitié du volume sanguin chez 10 chiens en expérience, (au lieu de multiplier par 3 ou 4 les volumes nécessaires, avec des solutés comme la solution de Ringer Lactate).

La persistance du produit dans les vaisseaux permet aux protéines de se mobiliser à partir du secteur interstitiel et de venir prendre le relai de la GSE quand celle-ci est excrétée par le rein.

Elle laisse donc à l'organisme le temps de mettre en route ses mécanismes compensateurs et de restaurer sa pression oncotique par la rentrée d'albumine.

Ce fait est prouvé par le maintien, 24 h. après la fin de la perfusion d'un volume sanguin normal, égal à celui trouvé à la fin de la perfusion, alors que plus de la moitié de la GSE a déjà été éliminée.

Le mécanisme paraît s'exercer en deux temps :

- Dans un premier temps, il y a restauration rapide de la masse circulante avec rééquilibration hydroélectrolytique et acidobasique.

- puis dans un second temps une partie de la solution passe dans le secteur extravasculaire et y retient l'eau interstitielle.

Une autre partie est éliminée par le rein et stimule la diurèse, et, en même temps les protéines du pool extravasculaire sont mobilisées et rétablissent une pression oncotique normale.

.../...

OBSERVATIONS CLINIQUES REALISEES AU VAL-DE-GRAVE SUR 71 MALADES :

Les observations ont été faites par P. PICARD,
P. RADIGUET de la BASTAIE et COL. chez des malades chirurgicaux
67 hommes et 4 femmes dont les âges se répartissaient ainsi :

A G E	N O M B R E
15-30	32
31-50	25
51-70	11
au-dessus de 70	2
Inconnu	1

Leur état était dans l'ensemble assez bon en préopératoire
(classification A.S.A.).

ETAT DES MALADES	NOMBRE
1	43
2	15
3	9
4	2
5	0
E	2

Les interventions étaient très variées tant dans leur type que dans leur durée (de 45 minutes à 6 heures).

TYPE D'INTERVENTION	NOMBRE
Digestif	21
Urogénital	14
Orthopédie	19
Neurologie	14
Divers	3

Sur les 71 malades étudiés, 61 n'ont reçu que de la GSE, 10 ont reçu en plus du sang isogroupe.

Les quantités de GSE administrées ont été :

VOLUME PERFUSE	NOMBRE
500 - 1000 ml	54
1000 - 1500 ml	9
supérieur à 1500 ml	8

Les transfusions ont été faites soit en raison de la quantité importante de CSE (au dessus de 2 litres à une exception près) soit en raison d'un saignement très abondant ou d'un état général médiocre (pancréatiques chroniques - Denutris)

Cependant, tous les malades ayant reçu plus de 1,5 l de GSE n'ont pas été transfusés.

.../...

Les volumes des transfusions ont été de 1 à 3 unités de sang.

N° D'OBSERVATION	VOLUME DE GSE	VOLUME DE LA TRANSFUSION
10	500	1 FLACON
15	1500	2 FLACONS
40	2000	2 FLACONS
51	1000	1 FLACON
53	3000	2 FLACONS
65	500	3 FLACONS
66	1000	2 FLACONS
67	500	3 FLACONS
68	1000	1 Post Op.
70	500	1 FLACON

Durant toute la durée de l'intervention et en post-opératoire, les constantes hémodynamiques et biologiques ont été soigneusement surveillées : TA, pouls, rythme respiratoire, ionogramme sanguin, hémocrite, Δ cryoscopique et protidémie.

Chez 53 malades, des prélèvements ont été faits avant et après perfusion avec dosages de Na⁺, K⁺, hémocrite, protéines, et Δ cryoscopique.

Tableau des constantes biologiques de 10 malades ayant reçu des quantités importantes de G S E. Et comparaison de la moyenne avec celle des résultats chez les 53 malades testés :

TITE USEE	Na +		K +		Cryoscopique		Hématocrite		Protides	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	av.	Ap.
	145	148	3,9	4,8	57	61	41	33	87	/
	133	142	4,3	4,5	56	58	47	38	73	65
	143	139	4,7	5,3	61	53	46	35	/	/
	140	138	4,8	4,4	58	57	48	38	/	/
	140	144	4,8	4,6	56	57	42	34	76	61
	142	148	4	4,1	58	59	40	39	57	50
	145	139	3,4	3,7	62	54	45	43	65	65
	148	148	4	3,8	58	58	47	36	76	72
	142	145	4,6	4,2	57	59	48	38	69	51
	142	148	4,5	4	56	53	48	36	/	/
ME DES	142	141,9	4,4	4,34	57,9	56,9	45,2	37	71,8	60,4
ME DES ADES	142,9	143	4,1	3,97	57,9	57,7	46,1	40,5	71	65,4

Dans ce tableau, les seules valeurs dont le changement soit significatif sont l'hématocrite et le taux de protides qui sont nettement abaissés après perfusion de GSE. Si on compare les moyennes de ces deux variables chez les 53 sujets testés et chez les 10 sujets ayant reçu des doses importantes (de 1250 à 2000 ml) on constate que la chute est plus importante chez ces dernières.

Nous allons maintenant étudier quelques observations dont les particularités sont intéressantes :

Observation n° 17

Exploration du plexus brachial chez un jeune homme de 20 ans en bon état général avant l'intervention. L'intervention a été très longue : 5h 55 ; 1300 ml de GSE ont été perfusés. L'hématocrite était à 38 % en post-opératoire et la stabilité tensionnelle a été parfaite pendant toute la durée de l'anesthésie.

Observation n° 28 :

Résection du 2e orteil chez un homme de 34 ans en bon état général préopératoire. L'intervention a duré 45 minutes : 1 litre de GSE a été perfusé et la TA est restée stable.

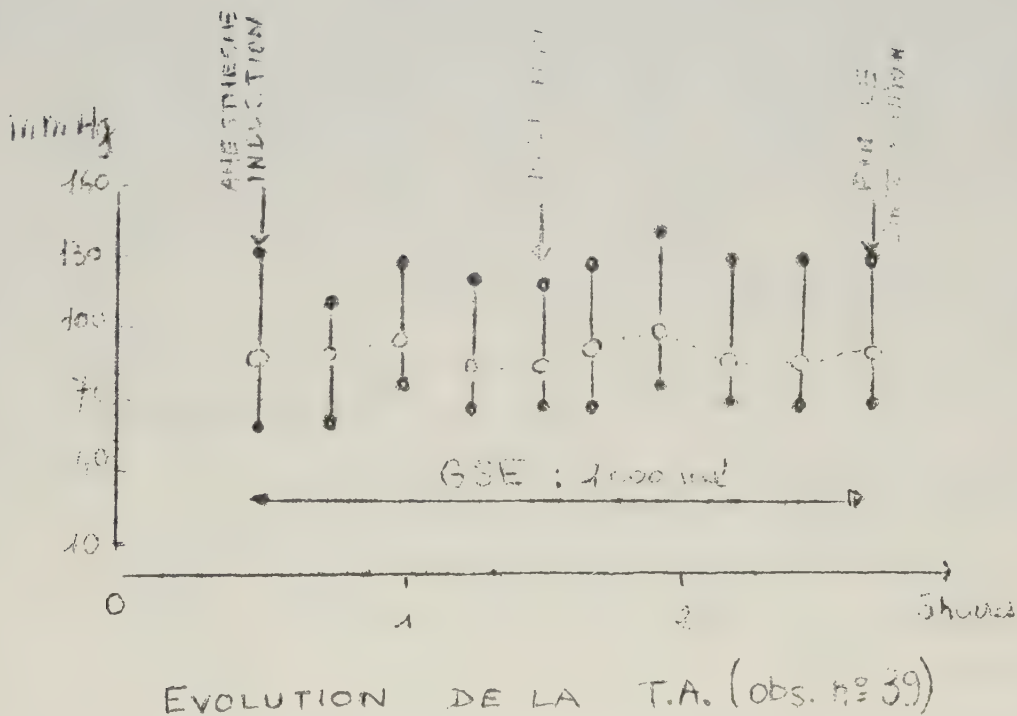
Cette intervention est intéressante sur le plan biologique car malgré une perfusion d'un litre de GSE, aucune hémodilution au contraire, n'apparaît.

	AVANT	APRES
Na	150	154
K	32	3,9
Protides	68	68
Hématocrite	48	50
Cryoscopique	0,59	0,61

.../...

Observation n° 39 :

Intervention pour polypose vésicale chez un homme âgé (71 ans dont l'état général était médiocre avant l'intervention. L'intervention a duré 2 h 15 : 1 litre de GSE a été administré, et le résultat clinique a été excellent attesté par une TA d'une stabilité parfaite :



Observation n° 70 :

Prostatectomie chez un homme âgé (72 ans) dont l'état général préopératoire était très médiocre. L'intervention a duré une heure : 500 ml de GSE et 500 ml de sang ont été administrés. L'hématocrite a baissé de 48 à 44 %.

Le volume sanguin a été mesuré (au volumétron). Il était de 4,8 l avant l'intervention et 5,3 l deux heures après l'arrêt des perfusions. Soit un excellent résultat, compte tenu de la stabilité tensionnelle en fonction du saignement (mesuré par l'hématocrite) et de l'amélioration de la masse circulante.

.../...

Les quatre dernières observations sont intéressantes en raison de la mesure du volume sanguin qui a été effectuée en préopératoire et 2 heures après l'arrêt de la perfusion de 1 litre de GSE faite durant l'intervention.

Observation n° 66 :

Oesophagoplastie thoracique chez un homme de 62 ans, dénutri. L'intervention a duré 4 h 30 et deux flacons de sang ont été nécessaires en plus de la GSE. A l'induction la TA a chuté et s'est rétablie avec 500 ml de GSE. Nouvelle chute de TA à la fin de l'intervention rétablie de même par 500 ml de GSE. L'hématocrite était de 45 % en post opératoire.

Le volume sanguin était de 4,5 l avant et de 4,4 l après.

Observation n° 68 :

Laminectomie chez un jeune homme de 20 ans dont l'état général préopératoire était bon. L'intervention a duré 3 h 10 et 1 flacon de sang a été transfusé en post opératoire. La TA est restée stable. Un litre de GSE a été perfusé. Le volume sanguin est resté stable : 6 l avant et 5,9 après l'opération. Ce résultat est extrêmement intéressant si l'on considère l'importance du saignement attestée par la chute de l'hématocrite (42-35 %) et des protides (87-72 g).

Observation n° 71 :

Laminectomie chez un homme de 30 ans en bon état général avant l'intervention. La durée a été de 2 h 30 et la T.A. est restée stable ainsi que l'hématocrite (45-45 %) et les protides (83-83 g) et le D.D. (0,61-0,61).

1 litre de GSE a été perfusé, le malade n'a pas reçu de sang. Le volume sanguin était de 5,8 l avant et de 5,55 l après l'opération.

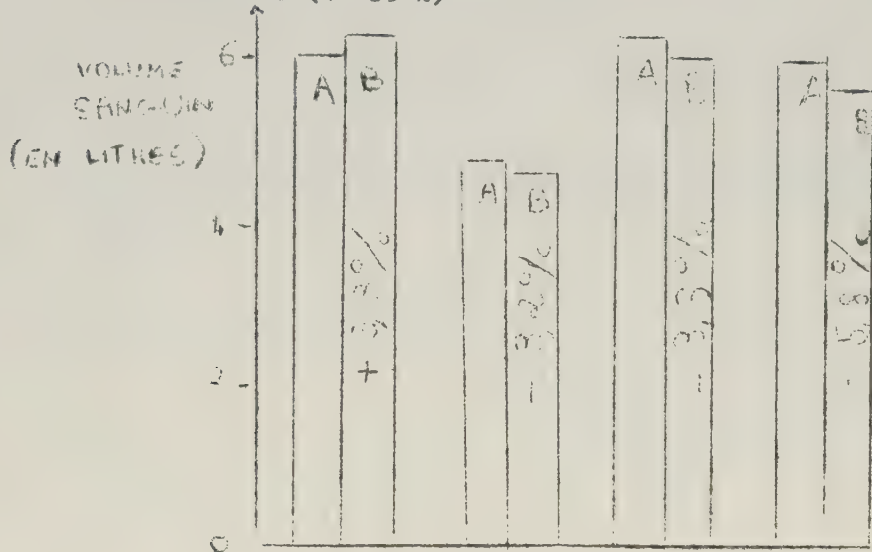
.../...

Observation n° 44 :

Laminectomie chez un homme de 24 ans. L'état général pré-opératoire était excellent. L'intervention a duré 1 h 40 et la T.A. est restée stable.

1 litre de GSE a été perfusé. Le malade n'a pas reçu de sang.

Le volume sanguin avant : 5,9 l et après 6 l atteste de la valeur du remplissage par la G.S.E. si on note les chiffres de l'hématocrite (46-39 %)



Mesures du volume sanguin chez 4 malades
Avant (A) et Après (B) chirurgie

Sur le plan cardiovasculaire la stabilité a été excellente dans la majorité des cas. Chez 8 malades la T.A. était moins stable, mais l'effet de la perfusion a toujours été rapide. Chez trois malades cependant, la T.A. était instable et la réponse a été moins rapide après perfusion de G.S.E. Il faut remarquer que dans ces 3 cas ainsi que dans 2 des 3 précédents la neuroleptanal-gésie a été utilisée et que cette technique possède une influence bien connue sur la tension artérielle.

D'autre part, dans les 5 cas que nous venons d'étudier où le volume sanguin a été mesuré avant et après l'intervention, on a pu constater que malgré des baisses parfois notables de l'hématocrite, il n'y a pas eu de modification de la masse sanguine circulante, ce qui atteste de la valeur de la G.S.E en tant que soluté de remplissage vasculaire.

Sur le plan hydroélectrolytique les valeurs de Na et de K sont elles aussi restées stables chez les 53 malades où elles ont été mesurées et ce, en raison de la composition ionique et du pouvoir tampon de la G.S.E.

La diurèse dans les 24 cas où elle a été mesurée a toujours été satisfaisante.

Etude de l'incidence de la G.S.E. sur la détermination des groupes sanguins.

On connaît l'action des macromolécules sur la détermination des groupes sanguins.

La recherche des éventuelles modifications que pourrait y apporter la GSE a été effectuée au Centre de Transfusion sanguine de Nancy (Directeur : Pr STREIFF).

Les antigènes A₁, A₂, A₁B, A₂B, B et D ont été testés d'abord dans la catégorie Rh⁺ puis Rh⁻.

Effectués in vitro, les températures ont été successivement de 4, 20 et 37 ° C, pendant une durée de 12 heures.

Il a été observé qu'aux très fortes concentrations, les antigènes restent intacts, mais que, néanmoins par des phénomènes de rouleau formation, il est difficile de discriminer les hématies A₁ des hématies A₂ à l'aide des sérum-tests classiques d'origine végétale.

Aux faibles concentrations il n'existe aucune discordance. Les phénomènes sont accentués lorsque les manipulations sont effectuées à 4° C.

.../...

Il apparait donc que dans les conditions qui sont celles de la clinique la G.S.E. n'entraîne aucune perturbation lors du groupage des malades. L'étude de l'équipe de Nancy a porté aussi sur la détection et le titrage des anticorps sériques : Anti A, anti B de type complet et Anti D de type incomplet selon les techniques habituelles en milieu salin.

Il a été trouvé que la G.S.E. n'inhibait pas l'action agglutinante des anticorps anti A et anti B de type complet, lorsqu'ils sont soumis aux hématies correspondantes A et B.

Par contre, il apparait que cette G.S.E. est capable de réaliser l'agglutination d'hématies de rhésus positif sensibilisées par un anticorps Anti D de type incomplet. Cette action est voisine de l'action de la bromeline et donne un titre légèrement supérieur au titrage obtenu en technique de Coombs.

Etude de l'incidence de la G.S.E. sur les facteurs de la coagulation (résultats dus à l'obligeance de M. MIGNE)

Nous avons vu que la G.F.M. avait, contrairement aux dextrans une action modérée, à type d'hypocoagulabilité globale, sur la coagulation.

L'action de la G.S.E. a été étudiée in vivo et in vitro.

In vitro 48 tests ont été faits, chaque échantillon de 20 ml était partagé en deux A et B. A servant de témoin. La dilution de B était de 2 ml de G.S.E. pour 10 ml de sang, test de coagulabilité globale :

Temps de Howell et tracés
thrombodynamographiques.

Il a été retrouvé :

- 2 hypercoagulabilités (aux 2 tests)
 - 5 hypercoagulabilités dissociées à un test sur 2. Le temps de Howell était normal.
 - 4 hypocoagulabilités dissociées avec temps de Howell normal.
- .../...

Les résultats "dissociés" ne peuvent être pris en considération, d'autant plus que seul le dynamogramme était modifié, les temps de Howell, tant en tube de verre ordinaire, qu'en tube siliconé étaient normaux.

Quant aux résultats non dissociés, ils représentent 4 % d'hyper et 8,3 % d'hypocoagulabilités. Ces pourcentages très faibles sont d'autre part discordants et ne peuvent être rapportés à la G.S.E. ; en effet celle-ci ne pourrait se faire que dans un sens ou dans l'autre, mais pas de façon variable.

.../...

THROMBELASTOGRAPHIE

Mesures effectuées chez 20 malades.

Obs. N°	r		k		r + k		a		Emx	
	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.
61	16	15	3	4	19	19	74	71	284	244
43	17	9	5	3	22	12	65	67	185	163
8	12	12	4	4	16	16	68	55	212	122
48	17	13	8	8	25	21	58	50	138	100
47	17	13	9	9	26	22	46	43	85	75
14	18	14	9	3	27	17	58	66	138	194
62	23	18	10	11	33	29	59	49	143	96
13	23	19	10	6	33	25	59	56	143	127
64	20	16	9	6	29	22	54	61	117	156
60	26	22	18	11	44	33	59	55	143	122
56	21	10	7	5	28	15	67	61	203	156
57	19	18	9	8	28	26	57	54	132	107
15	15	14	5	6	20	20	60	55	150	122
10	8	11	4	6	12	17	75	70	300	233
11	16	13	4	3	20	16	69	70	222	233
12	21	19	7	8	28	27	59	53	143	112
45		15		5		20		68		212
17		16		5		21		61		163
58		18		5		23		61		156
41		15		6		21		58		138
Moyenne	18	15	7	6			61	59		

Il ne semble donc pas que la G.S.E. modifie in vitro les facteurs plasmatiques ou plaquettaires de la coagulation.

In vivo, chez nos 71 malades ayant reçu de la G.S.E au Val de Grâce, des mesures de coagulabilité globale par thromboélastogramme ont été faites chez 20 malades.

Sur ce tableau, on peut noter qu'il n'existe aucune modification importante de la coagulabilité ; les variations étant peu significatives.

Les variations notées sont moindres que celles obtenues lors d'interventions sans perfusion, en raison de l'hypercoagulabilité nette que celles-ci provoquent normalement et qui n'est pas retrouvée après perfusion.

D'autre part chez 3 malades chirurgicaux du Val-de-Grâce il a été pratiqué une étude des facteurs de coagulation et de la coagulation globale après perfusion de 500 ml de G.S.E. (M.MIGNE)

	Howell Ordinaire min.	Howell Siliconé min.	Thromboélastogramme min.			Adhésivi- té plaquet- tes %	Rétrac- tion coullet
			r	k	a		
A.V 1	2'15	7'	15	18	46	61	Nle
A.P	2	6'30	16	17	45	<u>36</u>	Nle
A.V 2	2'	8'	22	12	52	64	Nle
A.P	2'15	8'	17	15	56	63	Nle
A.V 3	2'45	8'15	35	13	62	69	Nle
A.P	2'30	8'	35	17	61	68	Nle

Variation des facteurs de coagulation et de la coagulabilité chez 3 sujets soumis à une perfusion de 500 ml de G.S.E.

.../...

Chez un même sujet, deux prélèvements ont été faits

- Un prélèvement témoin une heure avant la perfusion
- Un prélèvement de contrôle une heure après l'arrêt de la perfusion.

Résultats

Coagulabilité globale : les temps de Howell sur tube de verre ordinaire et sur tube siliconé ne présentent aucune variation significative. Il en est de même pour le thromboélastogramme.

Etude des facteurs de Coagulation.

La rétraction du caillot est toujours normale.

Fonction d'hémostase pariétale des plaquettes.

Adhésivité plaquettaire. Elle est nettement diminuée chez le premier malade (de 61 à 36 %).

Ceci témoigne d'une certaine diminution des propriétés de surface des plaquettes, influence que l'on peut considérer actuellement comme favorable, étant donné la mise en évidence par des travaux récents de l'augmentation de l'adhésivité plaquettaire lors de la survenue de phénomènes thrombotiques.

Il est à noter ici que parmi les 71 malades étudiés au Val-De-Grâce par P. Picard, P. Radiguet de la Bastaie et Coll., il n'y a eu aucune complication post opératoire en dehors d'une réaction veineuse passagère sans thrombose.

En conclusion :

La GSE ne modifie pas les facteurs de la coagulation ni globalement ni partiellement, ni in vivo ni in vitro.

Il ressort de ces 71 observations que la GSE s'est révélée être un liquide de remplissage vasculaire

- Efficace
 - D'une inocuité parfaite
 - D'une antigénicité nulle
 - Qui ne provoque aucun déséquilibre acido-basique ou électrolytique.
 - Dont les quantités à perfuser n'excèdent pas beaucoup les quantités perdues.
 - Dont les quantités perfusées peuvent, cependant être importantes sans inconvénients.
 - Enfin qui n'altère pas les facteurs de la coagulation.
-

C O N C L U S I O N S

L'attitude du médecin devant un malade hypovolémique a évolué au cours des années.

La transfusion sanguine qui paraît la thérapeutique logique des hémorragies comporte des risques non négligeables que nous avons rappelés :

- Incompatibilité
- Transmission de l'hépatite virale
- Perturbations rhéologiques
- Coagulopathies de consommation

La meilleure connaissance de la physiopathologie de l'hémorragie a conduit à de nouvelles conceptions de sa thérapeutique, et en particulier à l'utilisation très large des solutés de remplissage vasculaire.

Parmi ces solutés, la solution de Ringer Lactate, très utilisée aux Etats-Unis est intéressante pour la correction du déficit sodé qui existe au cours des hémorragies, et pour le maintien de l'équilibre acidobasique, mais l'importance des quantités utiles en cas de grande hémorragie en restreint les indications.

Les Dextrans ont un poids moléculaire qui leur permet un séjour intravasculaire plus prolongé, mais leur impact sur les facteurs de coagulation, ainsi que le ralentissement du passage physiologique des albumines extra vasculaires dans le lit circulatoire au cours de la période qui suit l'hémorragie, sont des arguments qui en limitent l'emploi à une ou deux unités par 24 heures.

La gélatine fluide modifiée, très largement utilisée comme soluté de remplissage n'altère pas les fonctions de l'hémotase normale. Elle n'entrave pas la mobilisation des albumines extra-vasculaires, elle peut donc être utilisée en grandes quantités.

L'originalité du soluté de remplissage dont nous rapportons l'emploi et les résultats dans la thérapeutique des hémorragies, est d'associer les avantages de la gélatine fluide modifiée à ceux de la solution de Ringer lactate.

Cette solution de Gélatine Fluide Equilibrée a été utilisée chez 71 malades âgés de 15 à 72 ans et subissant des interventions chirurgicales diverses.

Les quantités perfusées ont varié de 500 à 3 000 ml.

L'étude de la coagulation faite particulièrement par thromboélastographie chez 19 malades n'a montré aucune modification de la coagulabilité.

Le taux des électrolytes plasmatiques reste inchangé.

On a enregistré une hémodilution sans modification de la masse sanguine contrôlée chez cinq malades par la sérum albumine marquée à l'iode 131.

La gélatine fluide équilibrée apparaît actuellement comme le meilleur moyen de remplissage pour le traitement précoce de l'hémorragie.

Ses indications les plus intéressantes sont :

- La restauration du volume sanguin au cours d'hémorragies modérées (500 à 1.000 cc), évitant ainsi aux malades les risques des transfusions, elle limite par ailleurs un gaspillage de sang en, permettant l'économie du sang O rh (-).

.../...

- Les hémorragies massives et les états de choc lorsque le sang n'est pas disponible (accidents de la voie publique par exemple) ou lorsque le malade est en cours de groupage. La gélatine fluide équilibrée permet alors d'attendre l'arrivée du sang, de réduire le volume des transfusions, et d'améliorer la microcirculation.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 ANGELAKOS E.T., DEUTSH S. ET WILLIAMS .
Sensitivity of the hypothermic myocardium to calcium.
Circ. Res. 1957, 5 : 196
- 2 ANDERSON R.W., JAMES, BRENDENBERG, COLLINS, LEVITSKY et HARDAWAY
Extracellular fluid and plasma volume studies in the republic of
Vietnam
Surg. Forum. 1967, 18 32.
- 3 ATIK M.
The uses of Dextran in surgery, a current evaluation
Surg. Mars 69, 65, 3, 548-562.
- 4 BAKER K.J., SHOEMAKER W.C., SUZUKI F., FREEARK R.J. et STROHL E.L.
Low molecular weight dextran therapy in surgical shock.
Arch. Surg. 1964, 89, 373-389.
- 5 BAUE A.A., TRAGUS E.T., WOLFON S.K. CARY A.L. et PARKINS W.P.
Hemodynamic and metabolic effects of Ringers Lactate Solution
in hemorrhagic shock.
Ann. of Surg. Juil. 1967 166,1, 29-38.
- 6 BAUE A.A.
Recent developments in the study and treatment of shock.
Surg. Gyn. Obst. Octob. 1968 849-878.
- 7 BERGENTZ S.E. ET NILSSON I.M.
Effect of trauma on coagulation and fibrinolysis in dogs.
Acta Chir. Scand. 1961, 122, 21.
- 8 BERMAN J.H. ET FULTON G.P.
The microcirculation as related to shock. In shock and hypotension,
pathogenesis and treatment.
P 198, New-York. Grune and Stratton Inc. 1965.
- 9 BIGELOW W.G., HEIMBECKER R.O. AND HARRISSON R.C.
Intravascular agglutination (Sludged blood), vascular stasis and
sedimentation rate of the blood in trauma
Arch. Surg.. 49, 59, 667.
- 10 BOBA A.
Support of blood volume during operation without blood transfusion.
Surg. Forum 17, 61, 1966.

- 11 BOUNOUS G., BROWN R.A., MULDER D.S., HAMPSON L.G. ET GURD F.N.
The abolition of "tryptic enteritis" in the shocked dog; creation
of an experimental model for the study of human shock and its
sequelae.
Arch. Surg. 1965, 91, 371.
- 12 BOUNOUS G., HAMPSON L.G. et GURD F.N.
Cellular nucleotides in hemorrhagic shock. Relationship of
intestinal metabolic changes to hemorrhagic enteritis and the
barrier function of intestinal mucosa.
AM. Surg. 1964 - 160-650.
- 13 BOYAN C.P.
Cold or warmed blood for massive transfusions.
Ann. Surg. 1964, 160-282.
- 14 BLUSH B.F., RICHARDSON J.D., BOSOMWORTH P.B., EISEMAN B.
Limitation of blood volume replacement with electrolyte solutions
A controlled clinical study.
Ann. Surg. Janvier 1969 98, 1, 49-52.
- 15 BUNKER J.P., STETSON J.B., COE R.C., GRILLO H.C. et MURPHY A.J.
Citric acid intoxication
JAMA 1955, 157, 13 61.
- 16 CALAMAL M., MARTIN F., LARCAN ET GENEDIT B.
Efficacité du Dextran de PM bas dans le traitement du choc hémor-
ragique expérimental.
Rev. Med. Tours Suppl. Tome II 3, Mai juin 1968, 777-781.
- 17 CARRICO C.J., COLN C.D. LIGHTFOOT S.A., ALLSAMN A. ET SHIRES T.
Extracellular fluid replacement in hemorrhagic shock.
- 18 Mc CLELLAND R.N., SHIRES T., BAXTER C.R., COLN D., CARRICO J.
Balanced salt solutions in the treatment of hemorrhagic shock.
Studies in dogs.
JAMA Mars 1967 Vol. 199 11, 830-834.
- 19 COOLEY D.A. et Coll.
Open heart surgery in Jehovah's Witnesses.
Amer J. Cardio. 13 juin 1964 779-781.
- 20 DILLON J., LYNCH. L.J., MAYERS R., BUTHCER H.R. et MOYER C.A.
A bioassay of treatment of hemorrhagic shock
Arch. Surg. 93, OCT. 1966 537-566.
- 21 DUCHESNE
Encyclopédie médico Chirurgicale Anesthésie Réanimation Tome I
p; 367 35 et suiv.

.../...

- 22 DUGDALE M., NOLZINGER J.D., MURPHEY F.
Some effects of low molecular weight dextran on coagulation.
Thromb. Diath Hemor. 1966 XV, 1/2 118-128.
- 23 GELIN L.E., SOLVELL L. ET ZEDERFELT B.
The plasma volume expanding effect of low viscous dextran and
Macrodex.
Acta. Chir. Scand. 1961. 122-309.
- 24 GOLLUB S. ET BAILEY C.P.
Management of major surgical blood loss without transfusion
JAMA 198 Dec. 1966 1171-1174.
- 25 GREGERSON M.I., PERIC B., USAMI S., CHIEN S.
Relation of molecular size of dextran to its effects on the
rheological properties of blood.
Proc. Soc. Exp. biol. Med. 1963, 112-883
- 26 GRUBER U.F. ET BERGENTZ S.E.
Autologous and homologous fresh human plasma as a volume expander
in hypovolemic subjects.
Ann. Surg. 1967, 165 41.
- 27 GRUBER U.F. ET ALLGOWER M.
Les traitements de perfusion en chirurgie.
Triangle Journal Sandoz des Sciences Médicales.
1er trimestre 1969 IX N°1 p; 25-35.
- 28 GRUMBACH L. HOWARD S.W. ET MERRIL V.
Factors related to the initiation of ventricular fibrillation
in the isolated heart. Effect of calcium and potassium.
Cir. Res. 1954 2 452.
- 29 HARDAWAY R.M. BREWSTER W.R. ELOVITZ M.J.,
The influence of vasoconstriction and acidosis on disseminated intra-
vascular coagulation.
Surg. 59 804-811 Mai 1966.
- 30 HARDAWAY M. JAMES P.M. ANDERSON R.W. BREDENBERG C.E. et USAR M.C.
Intensive study and treatment of shock in man.
JAMA Vol. 199 Mars 1967 779-790.
- 31 HOWLAND W.S., JACBS R.G., et GOULET A.H.
An evaluation of calcium administration during rapid blood repla-
cement.
Anesth, Analg, 1960, 39, 557
- 32 HOWLAND W.S., SCHWEIZER O. ET BOYAN C.P.
The effects of buffering on mortality of massive blood replacement.
Surg. Gyn. obs. 1965 121-777.

- 33 HUTCHISTON J.L., FREEDMAN S.O., RICHARDS B.A. ET BERGEN A.S.
Plasma volume expansion and reactions after infusion of autologous and nonautologous plasma in man.
J. Lab. Clin. Med. 1960, 56, 734.
- 34 IVY A.C. GREENWARD H., STEIN I.F., GRODINS F.S. ET DUTTON D.
The effect of various blood substitutes air resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage
- 35 KADIS L.B. TARROW A.B. DANNEMILLER TORPEY D. NOBLE M.S. MASTRANGELO G.
Clinical considerations in the anesthetic management of Viet-nam casualties.
- 36 KNISELY M.M. ELIOT T.S. and BLOCH E.M.
Slugged blood in traumatic shock 1945 51-220.
- 37 KNISELY M.M. and BLOCH E.M.
Microscopic observations of intravascular agglutination of red cells and consequent sludging of the blood in human diseases
Anat. Rec. 1942 - 82 426.
- 38 CE KOOR, AC FLETCHER, C RIEGEL, JS LOCKWOOD, Philadelphia
Gelatin as plasma substitute
- 39 A. LARCAN, F. STREIFF, A PETERS, P. ALEXANDRE-, Nancy
Etude in vitro de l'action du Dextran de pH, Bas sur l'hémostase
Hémostase 1965 V p. 265 à 278.
- 40 Julius LISTER, J.F. Mc NEILL, V.C. MARSHALL, L.F. PLZAK, F.J. DAGHER, F.D. MOORE, Harvard
Transcapillary refilling after hemorrhage in normal man Basal rates and volumes - Effects of Norephédrine.
Ann. SURG, october 1963, Vol. 158 n° 4, p. 698 - 712.
- 41 LITWIN MS, SMITH LL and MOORE F.D.
Metabolic alkalosis following massive transfusion
Surgery 1959, 45 : 805.
- 42 V. MARINESCO, G. LITARCZEK, M. IONESCO, A. MARINESCO, E. TRANDAFIRESCO et C. CUTCUDACHI
L'utilisation des substituts du plasma à base de gélatine en circulation extra corporelle
Extraits des Annales de l'Anesthésiologie Française, Tome VI, n°4 oct. Nov. Déc. 1965, P. 3-10.
- 43 J. MIGNE, J.M. CHANFREAU, J. DUBOIS, R. MONTEIL
Effets comparatifs in vitro des monomolécules industrielles sur les facteurs d'hémostases.

- 44 F.D. MOORE, F.J. DAGHER, C.M. BOYDEN, C.J. LEE, J.H. LYON,
Boston Massa Chusetts : hemorrhage in normal man : distribution
and dispersal of Saline Infusions following acute blood loss.
Annals of Surgery, April 1966, Vol. 163 n° 4, P. 485 - 504.
- 45 FRANCIS D. MOORE :
The effects of hemorrhage on body composition
The new Eng. J. of Med., September 1965, vol. 273 n° 11, p.567-576.
- 46 MOORE F.D. , SHIRES T. :
Moderation - Anesth. Analg. 1968 - 47,5,506.
- 47 MORRISSE R.S. :
Management of emergencies, metabolic acidosis and alkalosis
New Eng. J. Med. 1966 - 274, 1195
- 48 J.H. MORTON
Surgical transfusion practices 1967
Surgery March 1969, 65 - 3 - 407-417.
- 49 CARL A. MOYER, HARRY W. MARGRAF and William W. MONAFO, St Louis
Burn Shock and Extravascular Sodium Deficiency treatment with
Ringer's solution with lactate -
Arch. Surg. June 1965, vol. 90 p. 799-811.
- 50 G. NAHAS
Experimental evaluation of plasmagel following massive rapid
hemorrhage Pochette n° 18 - 536.
- 51 G.G. NAHAS, G. VOURCH, P. RADIGUET de la BASTAIE, L. TRINER,
E. DEBBAS et D.V. HABIF
Un nouveau soluté sodé équilibré dans le traitement de l'hémorragie
La Presse Médicale 3 janvier 70, 78-L p. 19-22
- 52 G. NAHAS, R. RADIGUET
La place des solutés tamponnés dans le traitement de l'hémorragie
Presse Médicale
- 53 NILSSON I.M., EIKEN O.
Further studies on the effect of Dextran of various molecular weight
on the coagulation mechanism
Thromb. Diath. Haem, Stuttg. 1964, 11-38-50.
- 54 PARKINS W.M., KOOP C.E., RIEGEL C., VARS M.M. and WOOD 55
Gelatin as plasma substitute with particular reference to expe-
rimental hemorrhage and burn shock
Ann. Surg. 118-193-1943.

- 55 R.B. PENNELL and AL.
Committee on plasma and plasma substitutes of the division of
medical sciences, national research council, Statement on
normal (Whole pooled) human plasma. Transfusion 1968, 8-57.
- 56 R. PICARD, P. RADIGUET de la BASTAIE, R. MONTEIL
8 années d'utilisation de la gélatine fluide modifiée en réani-
mation.
S. KARGER BALE - Modified Gelatin Substitutes
- 57 PESSEREAU G, PICARD, P. RADIGUET DE LA BASTAIE et J. CARVAIS
The use of gelatine in the balanced Solutions for replacement
Fluid replacement in Surgical patient.
Symposium de la Columbia university - 26 and 27/5/1969.
- 58 P. PICARD, G. DORNOY, P. RADIGUET DE LA BASTAIE
Incidences du Rhéomacrodex sur le thromboélastogramme in vivo.
Journ. Réan. Med. chir. 1966, 460-467.
- 59 A.G.REDEKER, HOPKINS C.E. JACKSON B. and PECK P.
A controlled study of the safety of pooled plasma stored in the
liquid state a 30-32°C for six months.
Transfusion 1968, 8-60
- 60 REFMISMA K. and CREECH O.Jr.
Viscosity studies of the blood, plasma and plasma substitutes
J. Thorac. Cardio. Surg. 1962, 44 - 674
- 61 BENJAMIN RIGOR, P. BOSOM WORTH BENJAMIN F. RUSH
Replacement of operative blood loss of more than 1 litre with
Hartmann's solution
Jama Feb 5 1968, Vol. 203 n° 6, p. 399-402.
- 62 BENJAMIN RUSH, BEISEMAN M.D. LEXINGTON KENTUCKY
Limits of on colloïd solution replacement in Experimental Hemor-
rhagic shock.
Ann. Surg. June 1967 vol. 165 n° 6, p; 977-984.
- 63 WOLFGANG SCHWARTZKOPFF and Coll.
Etude clinique expérimentale sur un substitut de plasma à base
de gélatine en considération de l'hémodynamique rénale chez les
normovolémiques et les hypovolémiques (traduction)
Zeitschrift Für die gesamte expe. med. 147 202 235 (1968)
- 64 K.D. SERKES, S. LANG
Changes in extracellular fluid volumes after hemorrhage and
tourniquet trauma. Surg. Forum 1966 - 17-58
- 65 TOM SHIRES, JACK WILLIAMS, FRANK BROWN M.D. Dallas
Acute change in extracellular fluids associated with Major
Surgical Procedures.
Ann. of Surg. November 1961, vol. 154 n° 5, p. 803-810.

- 66 TOM SHIRES M.D.
The role of Sodium containing solution in the treatment of oligemic shock.
Surgical clinics North America, Avril 1965 n° 45 p. 365-376
- 67 TOM SHIRES, Dale COLN, James CARRICO, Stanley LIGHTFOOT
Fluid therapy in hemorrhagic shock
Arch. Surg. april 1964, vol. 88, p. 688-693.
- 68 T. SHIRES, C. CARRICO and D. COLN
Role of the extracellular fluid in shock
Intern. Anes. Clin. 2 - 435-454, 1964.
- 69 JJ. SKILLMAN, DAVID P. LAULER, R.B. HICKLER, J.H. LYONS, J.E. OBON
Margaret R. BALL, F.D. MOORE
Hemorrhage in normal man. Effect on renin, cortisol, aldosterone and urine composition.
Ann. Surg. Dec. 1967 VOL 166 n° 6 865-885.
- 70 SKILLMAN J.J. HASSAN K. AWWAD, MOORE F.D.
Plasma protein Kinetics of the early refilling after hemorrhage in normal man.
Surg. Gyn. Obst. Nov. 1967 Vol. 125 983-996.
- 71 MASUHIDO TAKDARI et PETER SAFAR
Treatment of massive hemorrhage with colloid and cristalloid solution studies in dogs
JAMA Jan. 1967 Vol. 199 n° 5 297-302.
- 72 TRUDNOWSKI R.J.
Hydration with Ringer 's lactate Solution
JAMA Fev. 14 1966 Vol. 195 N° 7 137-140.
- 73 VIRTUE R.W. LEVINE D.S. AIKAWA J.K.
Fluid shift during surgical period : RISA and S 35 determinations following glucose, saline or lactate infusion.
Ann. surg. Avril 1966 Vol. 163 n° 4 523-528
- 74 WIGGERS H.D. ET INGRAHAM R.C.
Hemorrhagic shock. Definition of criteria for its diagnosis.
J. Clin. Invest. 25, 30, 1946.
- 75 ZIMMERMAN L.M.
Great ideas in the History of surgery
1961
- 76 DE BUSSAC G.
Histoire de la Médecine : la transfusion sanguine de ses origines à 1957
Montpellier 1958.
- 77 DE BUSSAC G. : Histoire de la transfusion sanguine au XVIIeme siècle
Clermont-Ferrand 1956.

VU

et permis d'imprimer :

Le recteur de l'académie

de Paris

:

Robert MALLET

Le Doyen Honoraire

Administrateur Provisoire

de la Faculté de Médecine :

Georges BROUET

Le Président de thèse

:

Professeur Gabriel NAHAS

